

明細書

新規ピペリジン誘導体

技術分野

本発明は、低密度リポタンパク (low density lipoprotein; 以下LDLと略称する場合がある)受容体発現増強剤に関する。

背景技術

肝細胞におけるLDL受容体は、血中コレステロール濃度の調節に重要な役割を持っている。すなわち、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A (HMG-CoA)還元酵素阻害剤による肝細胞におけるコレステロール合成阻害が間接的にLDL受容体の発現を増加させ、その結果、LDL受容体による血中からのLDLの取り込みが増加して、血中コレステロール、なかでも血中LDLコレステロールの低下を導くことが明らかとなっている。

HMG-CoA還元酵素阻害剤は、血中コレステロールを低下させることが出来る薬剤として臨床上高い評価を受けている。しかしながら、高い血中コレステロール値を持つ家族性高コレステロール血症の患者、あるいは冠動脈疾患をもつ患者に対し、目標とする低レベルの血中コレステロール値まで下げるには十分な効果を有しておらず、このような患者にも有効な、よりシャープな血中LDL濃度低下作用を有する高脂血症治療剤が望まれている。

20 HMG-CoA還元酵素阻害剤が、コレステロール合成阻害を介して間接的にLDL受容体の合成を促進するのに対し、LDL受容体発現増強剤は、より直接的にLDL受容体発現を促進することにより、よりシャープな血中LDL濃度低下作用を示すことが期待できる。

LDL受容体は、転写および糖鎖付加を受けた後にLDLを取り込む機能を持つ受容体タンパク質として発現し、血中LDLを細胞内に取り込む機能を示すことが近年明らかになっている (Goldstein & Brown, Nature, 第343巻、425ページ、1990年およびGoldstein & Brown, Science, 第232巻、34ページ、1986年)。従って、LDL-Rタンパク質発現を増強させることにより、血中コレステロールを低下させる新しい作用機序の薬剤を開発することができる。

ピペリジン誘導体としては、4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)-1-フェニルピペリジンが知られている（例えばザ・ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(The Journal of Heterocyclic Chemistry)、1983年、第20巻、p. 771参照）が、LDLコレステロール濃度の低下等の用途は記載されていない。

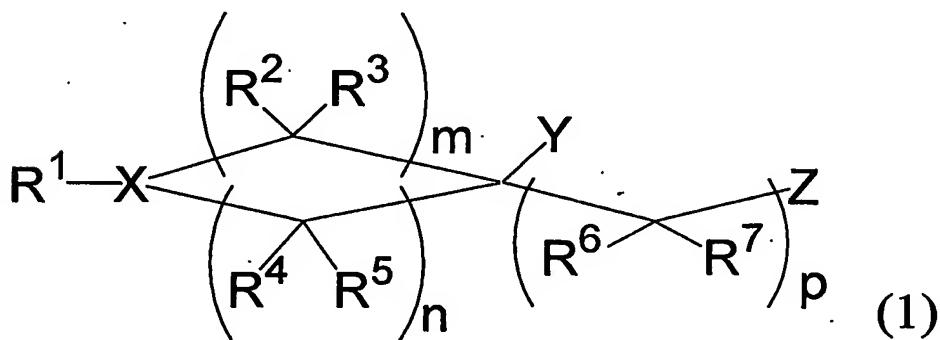
発明の開示

本発明の課題は、LDL受容体タンパク質発現を促進し、高脂血症、より具体的には高コレステロール血症の処置に有用なLDL受容体発現増強作用を有する化合物を提供することにある。本発明の課題はまた、LDL受容体合成の制御、血中LDLコレステロール濃度の低下および動脈硬化症の予防および／または治療に有用な化合物を提供することにある。

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を重ね、ピペリジン誘導体である下記式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩（以下、本発明化合物と略称する場合がある）が強力なLDL受容体発現増強作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下のものに関する。

[1] 式(1)：



[式中、m、n、及びpは独立して0～4の整数を表す。ただし、 $3 \leq m+n \leq 8$ である。]

Xは窒素原子または式： $C - R^{1\sim 5}$ で表される基を表す。

$R^{1\sim 5}$ は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換の芳

香族基、または式：—N R¹⁻⁹ R²⁻⁰ (R¹⁻⁹ およびR²⁻⁰ は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、—N R²⁻¹ — (R²⁻¹ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含む、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和ヘテロ環基 (当該飽和ヘテロ環基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい)、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基) を表すか、またはR¹⁻⁹ およびR²⁻⁰ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに—N R²⁻² — (R²⁻² は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基 (当該飽和環状アミノ基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい) を表す。) で表される基を表す。

Yは置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式：—C (=O) R⁸ (R⁸ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。) で表される基を表す。

R¹ は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、—N R²⁻³ — (R²⁻³ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含む、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和ヘテロ環基 (当該飽和ヘテロ環基の炭素原子上に置換

基が存在していてもよい)、置換もしくは無置換の芳香族基、または式：—C(=O)R^{1~4}(R^{1~4}は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。)で表される基を表す。

5 。

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷は、

同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、水酸基

、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換も

しくは無置換のアルコキカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置

10 換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル

オキシ基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキルオキシ基を表すが

;

R²とR³、R⁴とR⁵、およびR⁶とR⁷の組み合わせから選ばれる1つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキソ基を表すこともでき；

15 R²とR⁴が一緒になってアルキレンを表すこともでき；

R²、R³、R⁴およびR⁵のうちのいずれか2つが隣接する炭素原子上にある場合、それらは2重結合を形成することができる。

Zは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、フタルイミド基、ハロゲン

原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置

20 換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換

もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキカルボニル基、置

換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のベンジルオキシカル

ボニル基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のヘテ

ロアリールアルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換も

ししくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルコキシ基、

置換もしくは無置換の低級アルカノイルオキシ基、置換もしくは無置換の低級アル

キルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、置換もしくは無

置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキ

シ基、または置換もしくは無置換の低級アルコキカルボニルアミノ基を表すか、

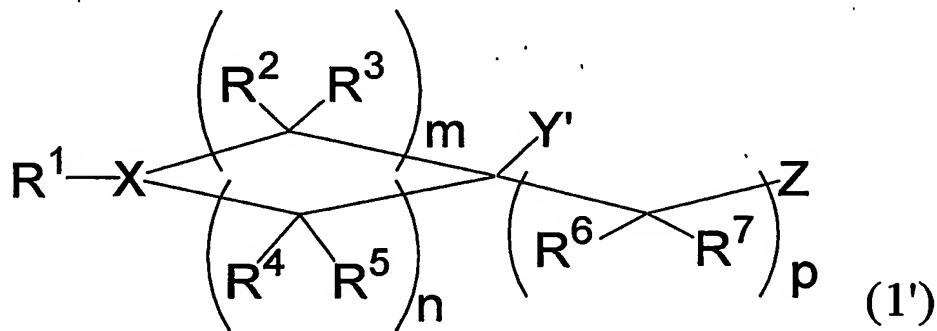
30 または式：—NR⁹R¹⁰(R⁹およびR¹⁰は互いに独立して、水素原子、置換

もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシリル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、またはR⁹およびR¹⁰が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに-NR¹¹- (R¹¹は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい）を表す。]で表される基を表す。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

[2] 高脂血症または動脈硬化治療剤である、[1]記載の低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

[3] 式(1')：



[式中、m、n、及びpは独立して0～4の整数を表す。ただし、3≤m+n≤8である。]

Xは窒素原子または式：C-R¹⁵で表される基を表す。

R¹⁵は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式：-NR¹⁹R²⁰ (R¹⁹およびR²⁰は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、-NR²¹- (R²¹は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニ

ル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含む、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和ヘテロ環基(当該飽和ヘテロ環基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい)、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、
 5 置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基)を表すか、またはR¹⁹およびR²⁰が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに-NR²²- (R²²は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしく
 10 15 置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。)を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基(当該飽和環状アミノ基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい)を表す。)で表される基を表す。

Y'は置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式: -C(=O)R⁸^a (R⁸^aは、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。)で表される基を表す。

R¹は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、-NR²³- (R²³は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。)を1個、または酸素原子1個を含む、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和ヘテロ環基(当該飽和ヘテロ環基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい)、置換もしくは無置換の芳香族基、または式: -C(=O)R¹⁴ (R¹⁴は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。)で表される基を表す。

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷は、

30 同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、水酸基

、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキルオキシ基を表すが

5 ;

R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 、および R^6 と R^7 の組み合わせから選ばれる 1 つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキソ基を表すこともでき；

R^2 と R^4 が一緒になってアルキレンを表すこともでき；

10 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のうちのいずれか 2 つが隣接する炭素原子上にある場合、それらは 2 重結合を形成することができる。

\bar{z} は、水素原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、フタルイミド基、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のベンジルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルコキシ基、置換もしくは無置換の低級アルカノイルオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルキルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、または置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニルアミノ基を表すか、または式： $-NR^9R^{10}$ (R^9 および R^{10} は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシリル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、または R^9 および R^{10} が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^{11}-$ (R^{11} は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無

置換のアルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基(当該飽和環状アミノ基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい)を表す。)で表される基を表す。

5 但し、Y'およびR¹が共に無置換フェニル基である場合、乙はシアノ基ではない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

10 [4] Xが窒素原子であり、かつR²とR⁴が一緒になってアルキレンを表すか、またはXが式：C—R¹⁵で表される基である、[3]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[5] Y'が置換もしくは無置換の芳香族基である、[3]から[4]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

15 [6] R¹が置換もしくは無置換の芳香族基である、[5]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[7] Y'が置換もしくは無置換のフェニル基、または置換もしくは無置換のピリジル基である、[6]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

20 [8] R¹がフェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ベンズオキサゾリル基、またはベンズチアゾリル基であり、これらの基は置換されていてもよい、[7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[9] R¹が置換されたフェニル基または置換されたピリジル基であって、該フェニル基またはピリジル基の置換基が、水酸基および低級アルコキシ基から選ばれ、該置換基は1または複数、同一または異なって存在する、[8]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[10] Xが式：C—R¹⁵で表される基であり、R¹⁵が式：—NR¹⁹R²⁰で表される基である、[3]から[5]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

30 [11] 式：—NR¹⁹R²⁰で表される基において、R¹⁹が水素原子であり

、 $R^{2\circ}$ が 置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアラルキル基
 、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、または式：—
 $NR^{1\circ} R^{2\circ}$ で表される基が、 $R^{1\circ}$ および $R^{2\circ}$ が互いに結合して、それらが
 結合する窒素原子とともに、環中にさらに— $NR^{2\circ}$ —（ $R^{2\circ}$ は水素原子、置換
 5 もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは
 無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または
 置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。）を1個含んでもよい
 、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ
 基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい）を表す、〔10〕記載の化合物も
 10 しくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔12〕 $R^{1\circ}$ が式：— $NR^{1\circ} R^{2\circ}$ で表される基であり、 $R^{1\circ}$ が 水素原子
 を表し、 $R^{2\circ}$ が 置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアラル
 キル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表し、かつ $R^{1\circ}$
 15 と Y' がトランスの幾何異性体で表される基である、〔10〕記載の化合物もしく
 くはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔13〕 $R^{2\circ}$ が 置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無
 置換のヘテロアリールアルキル基である、〔12〕記載の化合物もしくはそのプロ
 ドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔14〕 $R^{2\circ}$ が 置換ベンジル基であり、該置換基がスルファモイル基である
 20 、〔12〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容
 される塩。

〔15〕 $R^{1\circ}$ が式：— $NR^{1\circ} R^{2\circ}$ で表される基であり、 $R^{1\circ}$ が 水素原子
 を表し、 $R^{2\circ}$ が、— $NR^{2\circ}$ —（ $R^{2\circ}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低
 級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコ
 25 キシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置
 換のヘテロアリールアルキル基を表す。）を1個、または酸素原子1個を含む、環
 を構成する炭素原子数が3から8個の飽和ヘテロ環基（当該飽和ヘテロ環基の炭素
 原子上に置換基が存在していてもよい）を表し、かつ $R^{1\circ}$ と Y' がトランスの幾
 何異性体で表される基である、〔10〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、
 30 またはそれらの薬学的に許容される塩。

[16] $R^{1\sim 5}$ が式: $-NR^{1\sim 9}R^{2\sim 0}$ で表される基であり、式: $-NR^{1\sim 9}R^{2\sim 0}$ で表される基が、 $R^{1\sim 9}$ および $R^{2\sim 0}$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^{2\sim 2}$ ($R^{2\sim 2}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基(当該飽和環状アミノ基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい)を表し、かつ $R^{1\sim 5}$ と Y' がシスの幾何異性体で表される基である、[10]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[17] R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 のすべてが水素原子であるか、または R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 、および R^6 と R^7 の組み合わせから選ばれる1つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキソ基を表し他は全て水素原子を表す、[9]から[16]のいずれかに載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[18] R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素原子を表し、 R^6 と R^7 が一緒になってオキソ基を表すかまたは両方が水素原子を表す、[17]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[19] Z が水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基または式: $-NR^9R^{1\sim 0}$ で表される基である、[18]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[20] Y' が置換されたフェニル基であって、該フェニル基の置換基が水酸基および低級アルコキシ基から選ばれ、1または複数、同一または異なって存在する、[19]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[21] Z がシアノ基である、[3]から[20]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[22] m が2または3であり、 n が2であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 のすべてが水素原子である、[3]から[21]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[23] pが0である、[3]から[22]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[24] [3]から[23]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

5 [25] [3]から[23]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

10 [26] [3]から[23]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、高脂血症または動脈硬化治療剤。

[27] 治療を必要とする患者に、[3]から[23]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、高脂血症または動脈硬化の治療方法。

15 [28] 高脂血症または動脈硬化治療剤の製造のための、[3]から[23]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。

20 本発明化合物は、LDL受容体発現増強作用、LDL受容体合成の制御作用を有し、血中LDLコレステロール濃度の低下および動脈硬化症の予防および治療に有用である。

図面の簡単な説明

25 図1は、試験例1のLDL受容体発現量測定試験に於ける、実施例1-4の化合物のイムノプロッティングの結果を表す図である。各レーンは、左から順にコレステロール、化合物濃度0. 1 μM、1 μM、10 μMでの試験結果を表す。矢印はLDL受容体蛋白質の位置を表す。

発明を実施するための最良の形態

30 LDL受容体発現増強とは、LDL受容体タンパク質の発現量が増えることを意味し、LDL受容体発現上昇、またはLDL受容体発現のアップレギュレートとも言う。

本発明における各種の基を詳細に説明すると次の通りである。なお、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分である場合にも該当する。

アルキル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数1～15個のアルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、3-ペンチル、3-メチルブチル、ヘキシル、3-ヘキシル、4-メチルペンチル、4-ヘプチル、オクチル、4-オクチル、デシル等が挙げられる。好ましくは直鎖または分枝した炭素原子数1～6個のアルキル基が挙げられる。

アルケニル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数2～15個のアルケニル基が挙げられ、具体的には例えばビニル、アリル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、3-エチル-2-ペンテニル、4-エチル-3-ヘキセニル等が挙げられる。好ましくは直鎖または分枝した炭素原子数2～6個のアルケニル基が挙げられる。

アルキニル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数2～15個のアルキニル基が挙げられ、具体的には例えばエチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、3-ヘキシニル、5-メチル-2-ヘキシニル、6-メチル-4-ヘプチニル等が挙げられる。好ましくは直鎖または分枝した炭素原子数2～6個のアルキニル基が挙げられる。

アルコキシ基としては、例えば上記アルキル基に酸素原子が結合した基が挙げられる。

アルコキシカルボニル基としては、例えば式： $-C(=O)O-$ で表される基の酸素原子側に上記アルキル基が結合した基が挙げられる。

置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換アルコキシ基、置換アルコキシカルボニル基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、置換アルカノイル基、置換アラルキルオキシ基、および置換ヘテロアリールアルキルオキシ基のアルキル部分の置換基は、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えば置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、ハログン原子、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ

基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、
5 低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニアミド基等が挙げられる。

より具体的には、例えば置換アルキル基の例として、トリフルオロメチル基、
2, 2-トリフルオロエチル基、およびメトキシメチル基等が挙げられる
ハロゲン原子としては例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。好まし
10 いハロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

シクロアルキル基としては、例えば炭素原子数3～8個のシクロアルキル基が挙
げられ、具体的には例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シク
ロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

置換シクロアルキル基、置換シクロアルカンカルボニル基、シクロアルケンカル
15 ボニル基、および置換飽和複素環カルボニル基の置換基は一個または同一もしく
は異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えば低級アルキル基、ハロゲ
ン原子、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミ
ノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低
級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アル
20 コキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アル
キルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アル
カノイルアミノ基、低級アルキルスルホニアミド基等が挙げられる。好ましいハ
ロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

本発明でいう低級とは当該基のアルキル部分が低級アルキル基であることを意味
25 し、そのような低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル
、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素原子数が1～6個の低級アルキル基を挙げ
ることができる。低級アルカノイル基およびそれを部分構造として含む基の低級ア
ルカノイル基部分としては、炭素原子数が1～6個の低級アルキル基がカルボニル
基に結合した基が挙げられる。

30 低級アルキル基および低級アルカノイル基、またはそれらを部分構造として含む

基が置換基を有する場合、当該置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、そのような置換基としては例えばハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、ヘテロアリール基等が挙げられる。好ましいハロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

5 置換カルバモイル基の置換基としては、1つ、または同一もしくは異なって2つ存在し、置換基としては例えば置換もしくは無置換のアルキル基が挙げられる。

芳香族基としてはアリール基およびヘテロアリール基が挙げられる。

アリール基、およびアリールオキシ基のアリール部分としては、例えばフェニル基、ナフチル基、フルオレニル基等の炭素原子数13個以下のアリール基等が挙げられる。好ましいアリール部分としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。

ヘテロアリール基、およびヘテロアリールオキシ基のヘテロアリール部分としては、例えば窒素原子を1～3個含む5～6員单環式の基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5～6員单環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員单環式の基、窒素原子1～4個を含み、さらに酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含んでもよい、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員環と6員環が縮合した二環式の基、窒素原子1～2個を含み、さらに酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含んでもよい、5員環と5員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-インチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-キノリル、4-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-ブリニル、1, 3-ベンズオキサン-2-イル、2-ベンゾチオフェル、5-イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、1-トリアゾリル、1-テトラゾリル、3-インドリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、3-ピラゾロン-4-イル、2-ベンゾフラニル、5-ジヒドロベンゾフラニル等が挙げられる。

30 アラルキル基およびアラルキルオキシ基のアラルキル部分としては、前記アリー

ル基が置換したアルキル基が挙げられ、好ましいアルキル部分としてはメチルまたはエチルが挙げられる。

ヘテロアリールアルキル基およびヘテロアリールアルキルオキシ基のヘテロアリールアルキル部分としては、上記ヘテロアリール基が置換したアルキル基が挙げられ、好ましいアルキル部分としてはメチルが挙げられる。

置換芳香族基、置換ベンジルオキシカルボニル基、置換アリールオキシ基、置換ヘテロアリールオキシ基、置換ベンゼンスルホニル基、置換ベンゼンスルホニルオキシ基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、置換アロイル基、置換複素芳香族アシル基、置換アラルキルオキシ基、置換ヘテロアリールアルキルオキシ基、置換フェニル基、置換ピリジル基、置換ピリミジル基、置換ベンズオキソリル基、および置換ベンズチアゾリル基のアリール部分、ヘテロアリール部分または複素芳香族部分の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、一個もしくは複数個のハロゲン原子で置換された低級アルキル基（例えばトリフルオロメチル基）、アルケニル基（カルボキシ基、フェニル基等で置換されていてもよい）、アルキニル基、アリール基（ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、一個もしくは複数個のハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基（水酸基で置換されていてもよい）、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピペラジニル基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、非置換アミノスルホニル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、スルホ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基（低級アルキル基で置換されていてもよい）、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、アリールスルホンアミド基、低級アミノスルホニル基、式：-O-E-A（式中、Oは酸素原子を表し、Eは不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の

2価の炭化水素基を表し、Aは、水素原子、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）、ヘテロアリール基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）、または式： $-NR^{1,6}R^1$
 7 ($R^{1,6}$ および $R^{1,7}$ は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、芳香族基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）、アラルキル基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）またはヘテロアリールアルキル基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）を表すか、または $R^{1,6}$ および $R^{1,7}$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^{1,8}-$ ($R^{1,8}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、芳香族基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、アラルキル基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）またはヘテロアリールアルキル基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい）を表す。) もしくは式： $-C(=O)NR^{1,6}R^{1,7}$ ($R^{1,6}$ および $R^{1,7}$ は前記と同じ意味を表す。) で表される基を表す。} で表される基等が挙げられる。

不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、またはヘキサメチレン等のアルキレン基、プロペニレン、ブテニレン等のアルケニレン基、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン等のアルキニレン基が挙げられる。

これらの基は直鎖であっても分枝していてもよい。

R^{1^9} および R^{2^0} 、 R^9 および R^{1^0} 、または R^{1^6} および R^{1^7} が互いに結合して、それらが結合する窒素原子と共に表す、環を構成する炭素原子数が 3 から 8 個の飽和環状アミノ基としては、具体的には例えば、1-ピロリジニル、1-ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、1-(4-メチル)ピペラジニル等が挙げられる。当該飽和環状アミノ基の炭素原子上の置換基としては、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシ基、芳香族基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）、アラルキル基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）またはヘテロアリールアルキル基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）が挙げられる。

$-NR^{2^1}$ または $-NR^{2^3}$ を 1 個、または酸素原子を 1 個含む、環を構成する炭素原子数が 3 から 8 の飽和ヘテロ環基としては、具体的には例えば、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニル等が挙げられる。当該飽和ヘテロ環基の炭素原子上の置換基としては、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシ基、芳香族基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）、アラルキル基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）またはヘテロアリールアルキル基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基等で置換されていてもよい）が挙げられる。

アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数 2 ~ 6 のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数 4 ~ 7 のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロヘキセンカルボニル、シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数 3 ~ 6 のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数 6 ~ 10 のアロイル基、例えば 2-ピペリジンカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子 1 ~ 2 個を含む 5 又は 6 員の飽和複素環を有する飽和複素環カルボニル基、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子 1 ~ 2

個を含む 5 又は 6 員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

置換アシル基における置換基としては、それぞれの基の置換基として例示されたものが挙げられる。

5 Yにおける好ましい基としては、例えば、置換フェニル基が挙げられ、更に好ましい基としては、低級アルコキシ基置換フェニル基が挙げられる。

R¹における好ましい基としては、水素原子、置換もしくは無置換のフェニル基、ベンジル基、ピリジル基、および 2, 2, 2-トリフルオロエチル基が挙げられる。更に好ましい基としては置換フェニル基が挙げられる。

10 R^{1~5}における好ましい基としては、式：-NR^{1~9}R^{2~0}で表される基が挙げられ、特に次のものが好ましい。

(1) R^{1~9}および/またはR^{2~0}が置換もしくは無置換の芳香族基であるもの、および

15 (2) R^{1~9}およびR^{2~0}が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに-NR^{2~1}-を 1 個含む、環を構成する炭素原子数が 3 から 8 個の飽和環状アミノ基、中でも R^{2~1} が置換もしくは無置換の芳香族基であるもの。

R^{1~5}がこれらの基である場合、R¹が水素原子である化合物が特に好ましい。

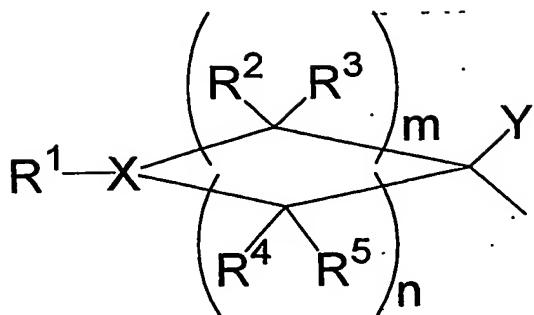
Zの好ましい基としては、水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基、および式：-NR⁹R^{1~0}で表される基が挙げられ、更に好ましい基としてはシアノ基が挙げられる。

R²、R³、R⁴、R⁵、およびYのうちのいずれか 2 つが隣接する炭素原子上にある場合に形成する 2 重結合は、式 (1) で表される化合物の環中に 1 つまたは複数存在することができる。好ましくは当該 2 重結合が 1 つである化合物が挙げられる。

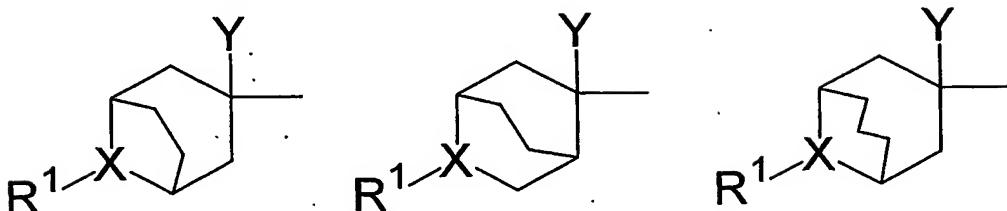
25 アルキレンとしては、例えば炭素原子数 1 ~ 3 のアルキレン等が挙げられ、具体的には例えば、メチレン、エチレンまたはトリメチレン等が挙げられる。

「R²とR⁴が一緒になってアルキレンを表す」場合、式 (1) 中の部分構造式

：



としては、具体的には例えば下記式：



で表されるもの等が挙げられる。

- 5 「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式（1）で表される化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であればカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシアミンになった化合物が挙げられる。また、例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数1～6のアルコキシ基等により）されていてもよい。好ましい例としては、例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニルまたはピバロイルメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素原子数1～6）アルコキシカルボニル基が挙げられる。

薬学的に許容される塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩；および、たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジシクロヘキシリルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンとの塩等が挙げられる。

本発明化合物は不斉炭素原子を含み立体異性体が存在するものがあるが、本発明化合物には各異性体の混合物や単離されたものを含む。

また、上記の化合物は遊離体、塩、水和物など何れであってもよい。

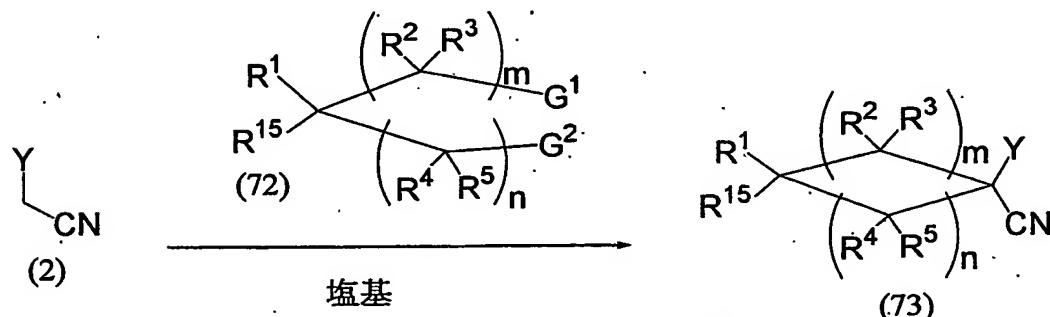
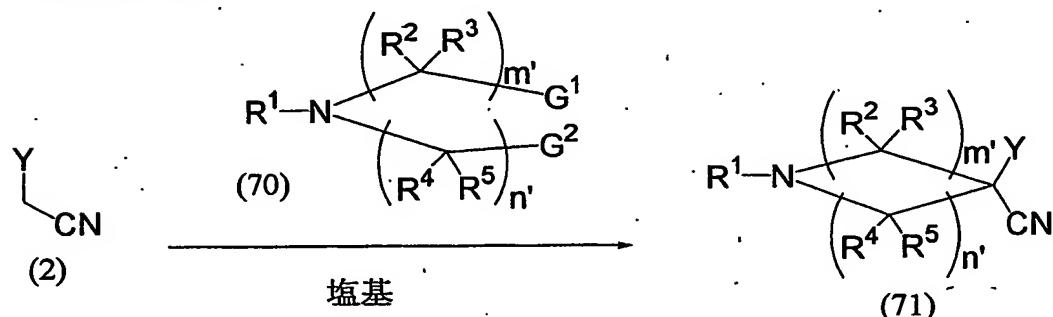
前記式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は、非経口的または経口的に投与することができる。すなわち溶液、乳剤、懸濁液等の液剤にしたものを注射剤として投与することができ、必要に応じて緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。また、坐剤の型で直腸投与することもできる。更に通常用いられる投与形態、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、シロップ剤、懸濁液等の型で経口的に投与することができる。このような投与剤型は通常の担体、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、安定剤などと有効成分を配合することにより、一般的方法に従って製造することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。

投与量、投与回数は症状、年令、体重、投与形態等によって異なるが、注射剤として投与する場合には、通常は成人に対し0.1～100mgを1回または数回（例えば2～4回）に分けて投与することができる。経口投与する場合は、1日0.1～1000mg（好ましくは1～400mg）を1日1回または数回（例えば2～4回）に分けて投与することができる。

本発明化合物は例えば以下の方法で合成できる。なお、以下の各反応に於いて原料化合物が置換基としてアミノ基などの反応性基を有する場合は、以下に具体的に

保護基の使用を明示した場合以外でも、これらを必要に応じて保護し、反応終了後または一連の反応を行った後に脱保護することにより好適に反応を実施できる。保護および脱保護の方法としては、文献（例えばPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.: New York (1999)等）に記載されて
5 いる方法で行うことができる。

(A) 本発明化合物のうち、 p が0であり、Zがシアノ基であり、かつXが式： $C - R^{1 \sim 5}$ で表される化合物、および p が0であり、Zがシアノ基であり、かつXが
10 窒素原子であり、mおよびnのいずれも0ではない化合物は、例えば次のようにして合成できる。



(式中、 m' および n' はそれぞれ1～4の整数を表し、 $3 \leq m' + n' \leq 8$ である。 G^1 および G^2 は、それぞれ独立してヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、パラトルエンスルホニル基等の脱離基を表す。 Y 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、
15 R^5 、および $R^{1 \sim 5}$ は前記と同じ意味を表す。)

式(70)または(72)で表される化合物を式(2)で表される化合物に対し1～3モル当量用い、溶媒中、 $-30^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ にて2～5モル当量の水素化ナトリウム等の塩基存在下、反応させることにより、それぞれ式(71)または(7

3) で表される化合物を得ることができる。

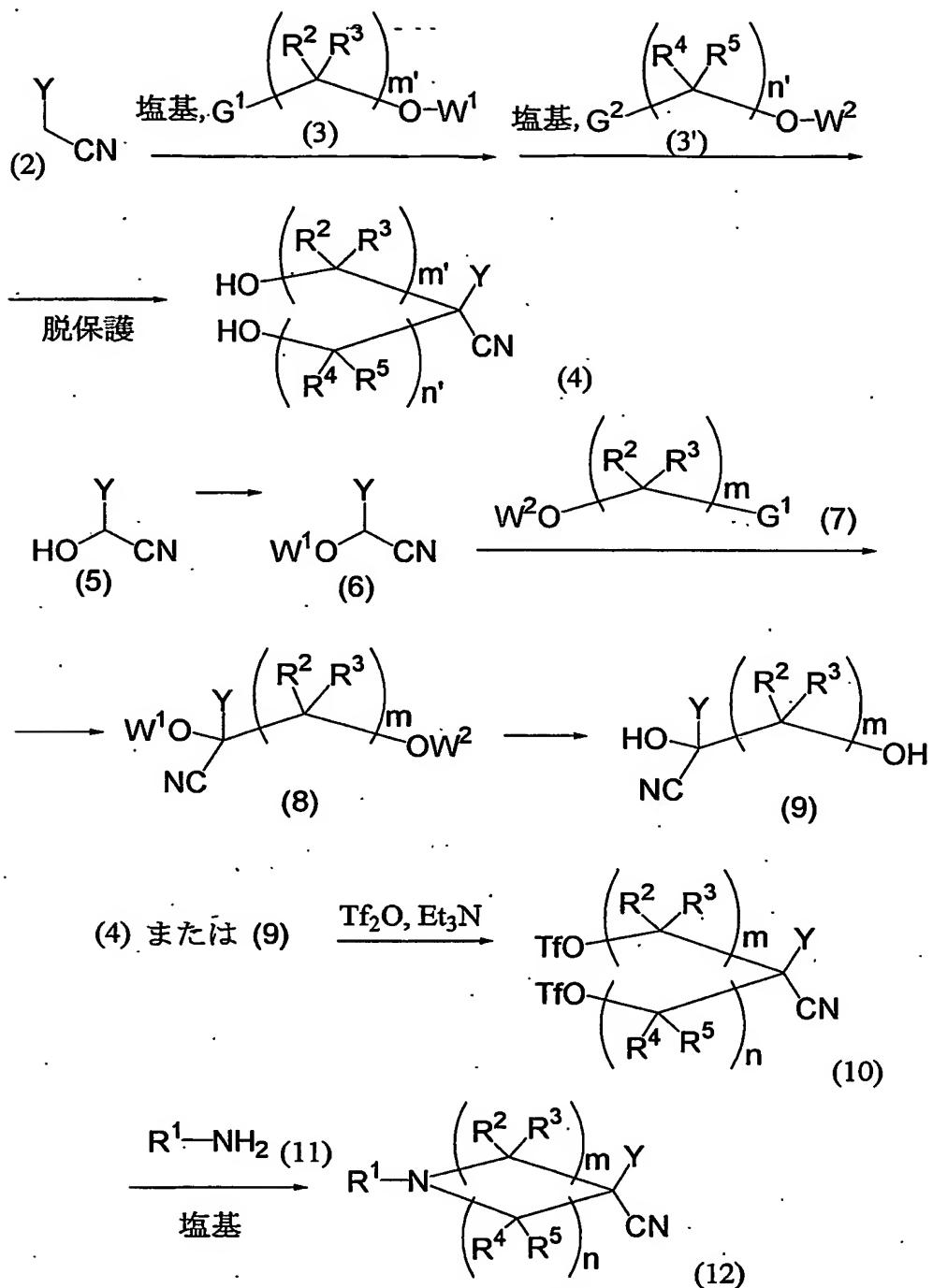
上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族

5 炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハログン化炭化水素系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

10

(B) 別法として、式(1)で表される化合物のうち、 p が0であり、Zがシアノ基であり、Xが窒素原子である式(12)で表される化合物は、例えば以下のようにして合成することができる。

23



(式中、W¹ およびW² は水酸基の保護基を表す。Tf₂O はトリフルオロメタンスルホニル基を表す。G¹、G²、m'、n'、Y、m、n、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵ は前記と同じ意味を表す。)

5 式 (12) で表される化合物を合成するには、まず式 (4) で表される化合物を合成するルートが挙げられる。具体的には例えば、式 (2) で表される化合物と 1 ~ 1.5 モル当量の式 (3) で表される化合物を 1 ~ 1.5 モル当量以上の水素化

ナトリウム等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、次いで式(3')で表される化合物を1～1.5モル当量以上の水素化ナトリウム等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、次いで水酸基の保護基を脱保護することにより、式(4)で表される化合物を得ることができる。

5 上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

10 一方、nが0である化合物を合成するには、まず式(9)で表される化合物を合成するルートが挙げられる。具体的には例えば、式(5)で表される化合物の水酸基を保護して式(6)で表される化合物とし、次いで例えば、テトラヒドロフラン(THF)などのエーテル系溶媒中、1～1.5モル当量のリチウムジイソプロピルアミド存在下-78℃～室温、または1～1.5モル当量のナトリウムヘキサメチルジシラジド存在下0℃～加熱還流下などの塩基性条件下で1～1.5モル当量の式(7)で表される化合物と反応させた後、脱保護させればよい。

15 20 水酸基の保護基としては反応を妨げない限り、何れの保護基でも良いが、tert-ブチルジメチルシリル基等のシリル基が適している。

脱保護は例えばPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.: New York (1999)等に記載されている方法で行うことができる。

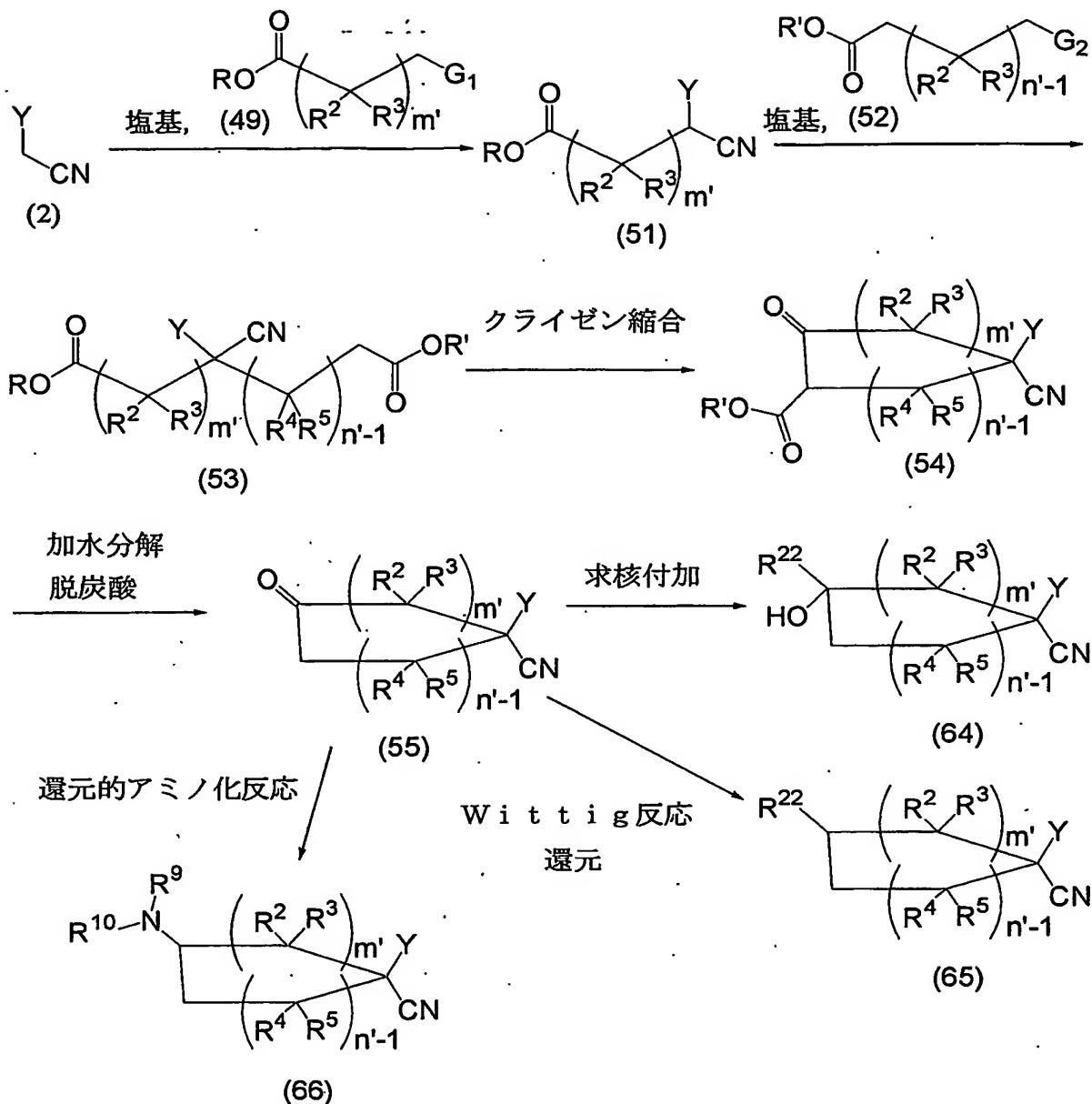
25 このようにして得られる式(4)または式(9)で表される化合物を溶媒中、-30℃～-10℃にて2～5モル当量の塩基存在下、2～5モル当量の無水トリフロオロメタンスルホン酸を反応させ、式(10)で表される化合物とし、ついで通常単離することなく、1～3モル当量の式(11)で表される化合物および1～3モル当量のトリエチルアミン等の塩基を加えることにより、式(12)で表される化合物を得ることができる。

30 上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒で

もよく、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

(C) また別法として、 p が 0 であり、Z がシアノ基であり、かつ X が式 : C-R²⁻² で表される化合物は、例えば以下のようにして合成することができる。ここで、R²⁻² は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。

26



(式中、RおよびR'は、それぞれ独立して低級アルキル基を表す。Y、m'、n'、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁹、R¹⁰、R²²、G¹およびG²は前記と同じ意味を表す。)

- 5 式(2)で表される化合物と1～5モル当量の式(49)で表される化合物を1～5モル当量以上の水素化ナトリウム等の塩基存在下、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、氷冷～100℃までの温度にて反応させ、式(51)で表される化合物を得ることができる。次いで、上記条件下同様に式(51)で表される化合物と式(52)で表される化合物を反応させることにより式(53)で表される化

合物を得ることができる。---

次いで式(53)で表される化合物を、通常はエタノール等のアルコール系溶媒中で、ナトリウムエトキシド等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(54)で表される化合物に導くことができる。

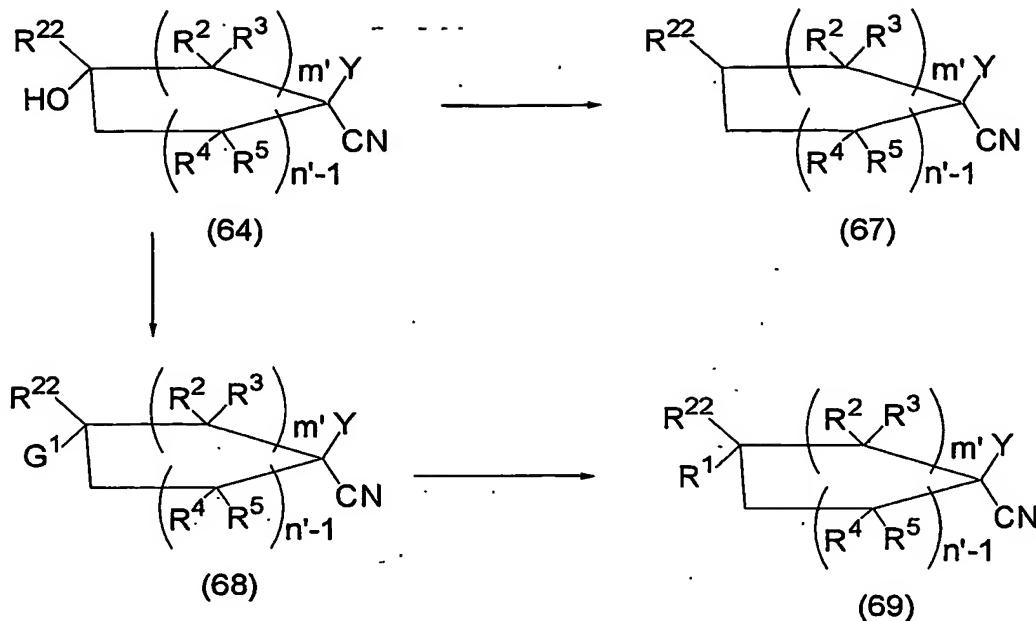
5 次いで式(54)で表される化合物を、通常はエタノール等のアルコール系溶媒中で、水酸化ナトリウム等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(55)で表される化合物に導くことができる。

次いで式(55)で表される化合物を、通常はテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中で、1.0～5.0当量の求核試薬と、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(64)で表される化合物に導くことができる。求核試薬としては、 R^2MgBr 等のグリニヤール(Grignard)試薬等が挙げられる。

また、式(55)で表される化合物を、通常はテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中で、1.0～5.0当量のウイッティッヒ(Wittig)試薬等の求核試薬と、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、次いで常法に準じて室温下水素添加反応を行うことにより式(65)で表される化合物に導くことができる。

また、式(55)で表される化合物を、通常はジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素溶媒中で、1.0～5.0当量のトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム等の還元剤と1.0～5.0当量の式： HNR^9R^{10} (R^9 および R^{10} は前記と同じ意味を表す)で表される化合物を、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(66)で表される化合物に導くことができる。

25 (D) こうして得られる式(64)で表される化合物から、さらに次のような化合物を合成できる。



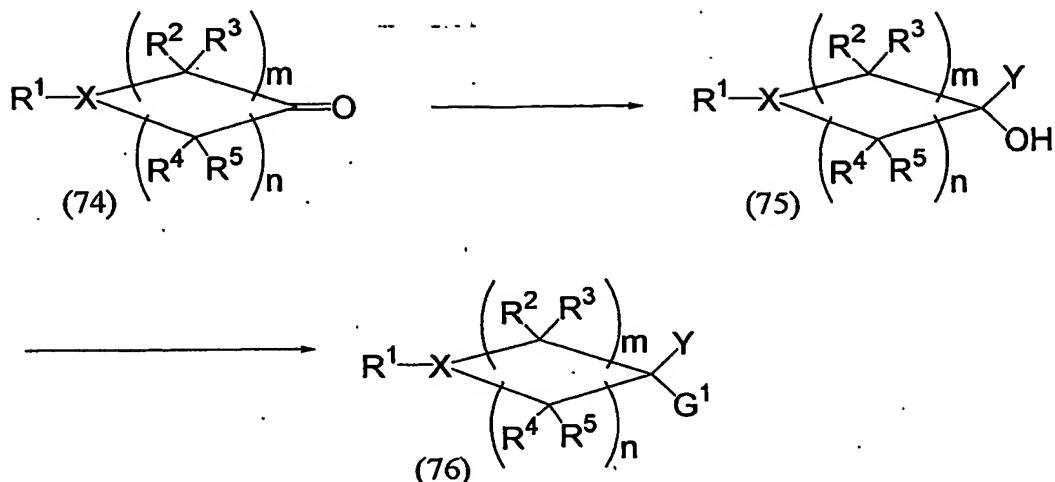
(式中、Y、 m' 、 n' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{2-2} 、および G^1 は前記と同じ意味を表す。)

式(64)で表される化合物を、トリフルオロ酢酸等の溶媒中で0℃～120℃
5、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて1.0～5.0当量のトリエチルシリ
ラン等で還元することにより式(67)で表される化合物を合成することができる
。

式(64)で表される化合物はまた、通常のハロゲン化や、メタンスルホネートとする方法、例えば2.0～3.0モル当量以上のメタンスルホニルクロライドと2.0～3.0モル当量以上のトリエチルアミン等の塩基存在下、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させて脱離基とすることにより、式(68)で表される化合物を得ることができる。

こうして得られる式(68)で表される化合物を、常法により式: $R^1 M$ (M は
LiやMg Br等を表す)で表される化合物と反応させることにより、式(69)
で表される化合物を得ることもできる。

(E) また式(1)で表される化合物は、次の方法によっても合成することができる。



(式中、 G^1 、 Y 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は前記と同じ意味を表す。)

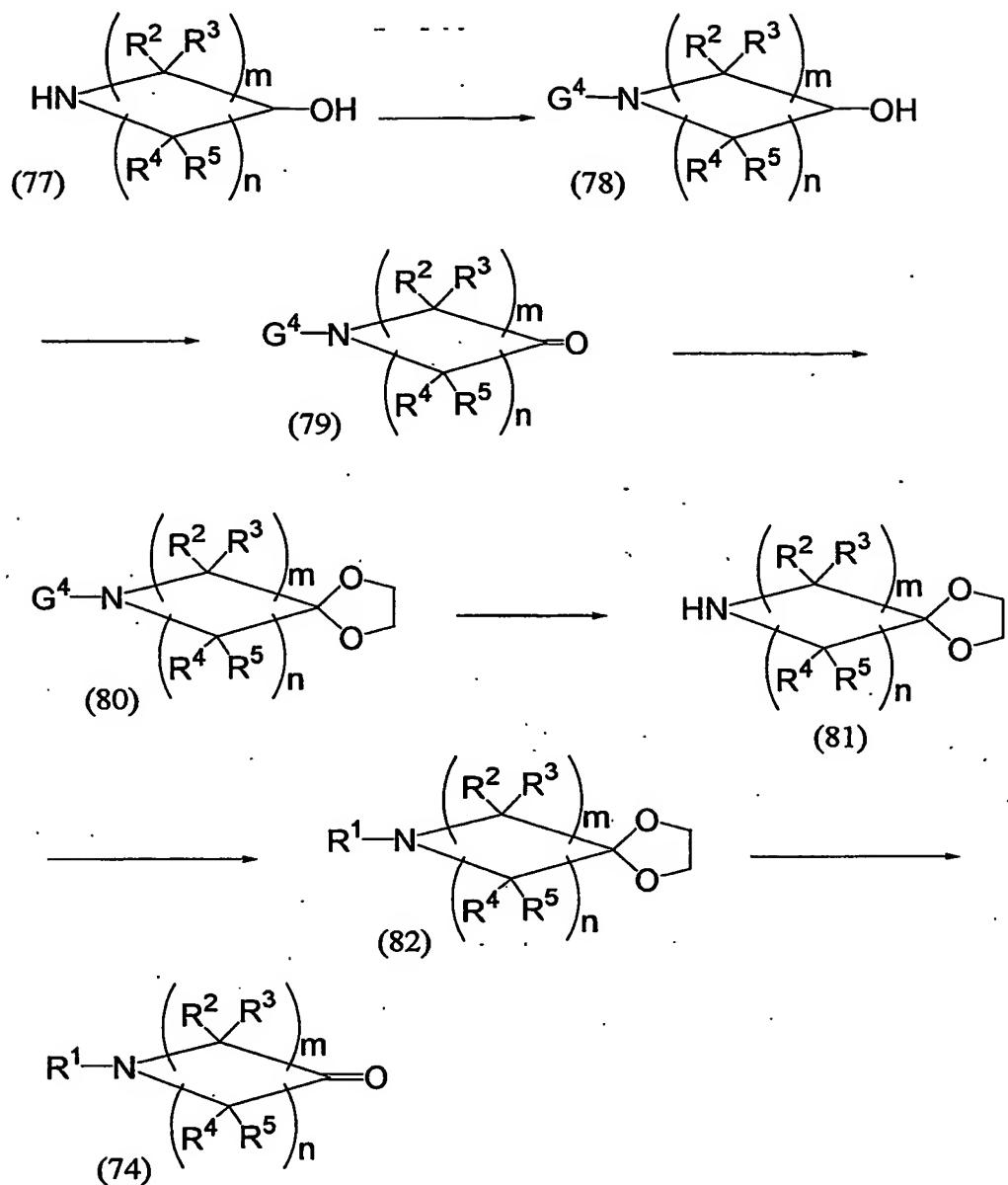
式(74)で表される化合物を、例えば式： $Y Mg Br$ で表されるグリニヤール試薬等とジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒中 $0^\circ C$ ～室温で反応させることにより、式(75)で表される化合物を合成することができる。

式(75)で表される化合物を、上記(C)中式(64)で表される化合物から式(68)で表される化合物を合成する方法に準じて反応させることにより、式(76)で表される化合物を合成することができる。

10 このようにして得られる式(76)で表される化合物は、様々な求核試薬と反応させることにより、式(1)で表される化合物の一(CR^6R^7) $p-Z$ で表される部分構造を構築することができる。

15 (F) 式(74)で表される化合物は公知化合物であるか、公知化合物から公知の方法により合成できる。例えば、Xが窒素原子である化合物は次のようにして合成できる。

30



(式中、 G^4 はベンジルオキシカルボニル基を表す。 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は前記と同じ意味を表す。)

式 (77) で表される化合物を、例えばベンジルオキシカルボニルクロリド等と THF などのエーテル系溶媒中 0°C ～室温で反応させることにより、式 (78) で表される化合物を合成することができる。

式 (78) で表される化合物を、例えばピリジン-3-酸化硫黄やピリジニウムクロロメートなどの酸化剤で、ジメチルスルホキシド (DMSO) などの極性溶媒中 0°C ～室温で酸化することにより、式 (79) で表される化合物を合成することができる。

式(79)で表される化合物を、例えばエチレングリコール等と、パラトルエンスルホン酸等の酸の存在下ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒中室温で1日程度反応させることにより、式(80)で表される化合物を合成することができる。

5 式(80)で表される化合物を、例えばエタノールなどのアルコール系溶媒中パラジウム炭素などの触媒の存在下、室温で水素添加反応させることにより、式(81)で表される化合物を合成することができる。

10 式(81)で表される化合物を、例えば式： $R^1 - G^1$ (R^1 および G^1 は前記と同じ意味を表す) で表される化合物と、塩基存在下パラジウム触媒を用いたカップリング反応もしくは塩基を用いたカップリング反応により式(26)で表される化合物を合成することができる。

15 パラジウム触媒を用いたカップリング反応は、ナトリウム *tert*-ブトキシド存在下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、またはテトラキス(トリフェニルfosfin)パラジウム等の0価パラジウム触媒と2, 2'-ビス(ジフェニルfosfin)-1, 1'-ビナフチル、1, 1'-ビス(ジフェニルfosfin)フェロセン等のリン配位子を用いることにより、行うことができる。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でも良いが、トルエン等の非極性溶媒を用いることにより、好適に行い得る。

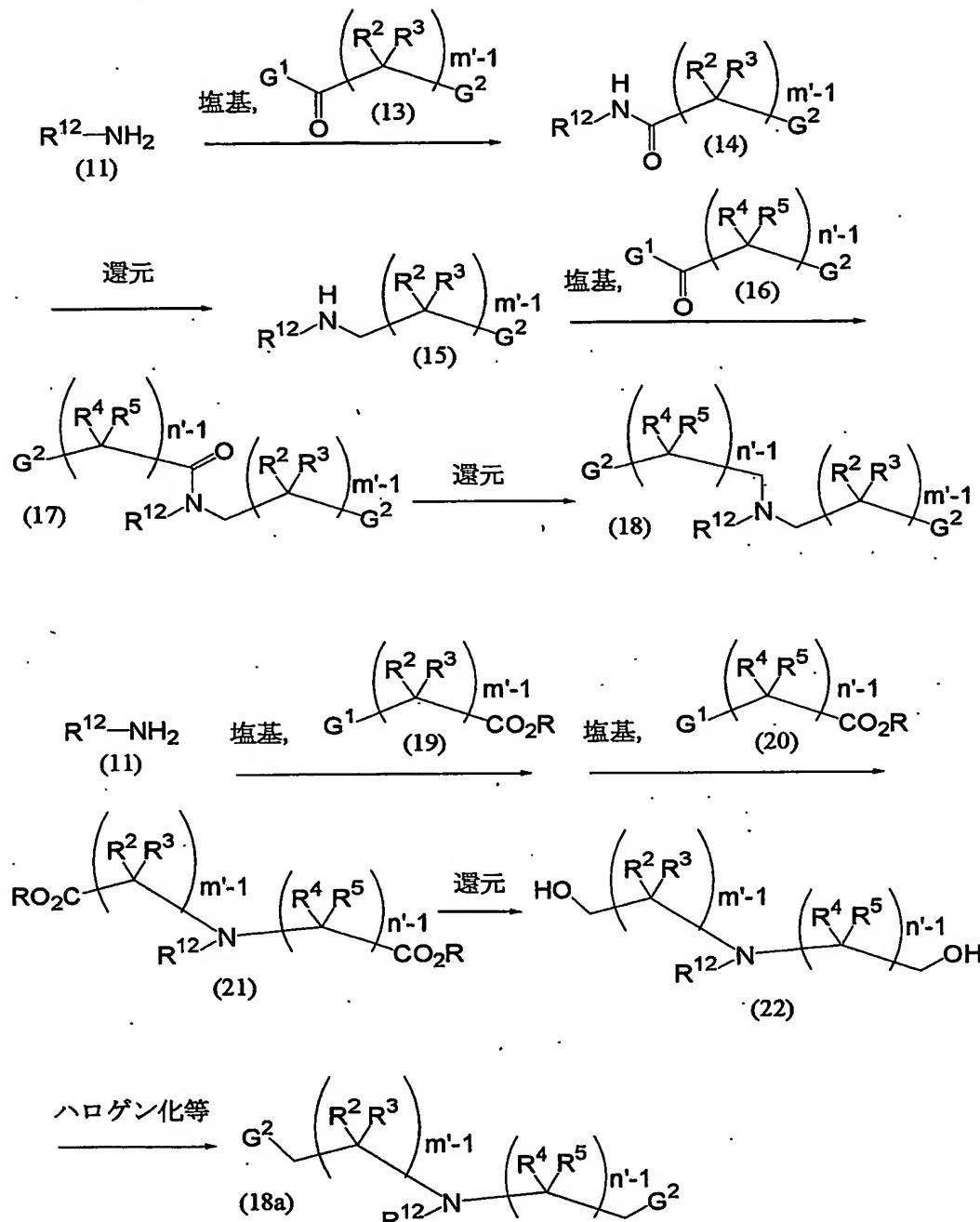
20 塩基を用いたカップリング反応は、水素化ナトリウムまたはトリエチルアミン等の塩基を用い、常法により行うことができる。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でも良いが、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒を用いることにより、好適に行い得る。

25 式(82)で表される化合物を、例えばパラトルエンスルホン酸等の酸の存在下含水THFなどの含水エーテル系溶媒中室温で反応させることにより、式(74)で表される化合物を合成することができる。

上記製法(A)で使用する式(70)または(72)で表される化合物は、公知化合物であるか、または公知化合物から公知の方法により合成することができる。例えば次の(G)または(H)の方法により合成することができる。

(G) 式 (70) で表される化合物を合成する方法としては、例えば以下のものが挙げられる。



(式中、Rは低級アルキル基を表す。 $R^{1,2}$ は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。Y、 G^1 、 G^2 、 m' 、 n' 、

5

R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は前記と同じ意味を表す。)

式(11)で表される化合物と1～1.5モル当量の式(13)で表される化合物を1～1.5モル当量以上のトリエチルアミン等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(14)で表される化合物を得ることができる。次いで式(14)で表される化合物を1～1.5モル当量以上のBH₃・THF溶液等の還元剤存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより、式(15)で表される化合物を得ることができる。次いで式(15)で表される化合物と1～1.5モル当量の式(16)で表される化合物を1～1.5モル当量以上のトリエチルアミン等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより、式(17)で表される化合物を得ることができる。次いで式(17)で表される化合物を1～1.5モル当量以上のBH₃・THF溶液等の還元剤存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより、式(18)で表される化合物を得ることができる。

上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

また、式(11)で表される化合物と1～1.5モル当量の式(19)で表される化合物を1～1.5モル当量以上の炭酸ナトリウム等の塩基存在下、無溶媒にて100～150℃にて反応させ、次いで1～1.5モル当量以上の炭酸ナトリウム等の塩基存在下、無溶媒にて100～150℃にて式(20)で表される化合物と反応させることにより、式(21)で表される化合物を得ることができる。次いで式(21)で表される化合物を1～4.0モル当量以上の水素化リチウムアルミニウム等の還元剤存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより、式(22)で表される化合物を得ることができる。次いで式(22)で表される化合物を通常のハロゲン化や、メタンスルホネートとする方法、例えば2.0～3.

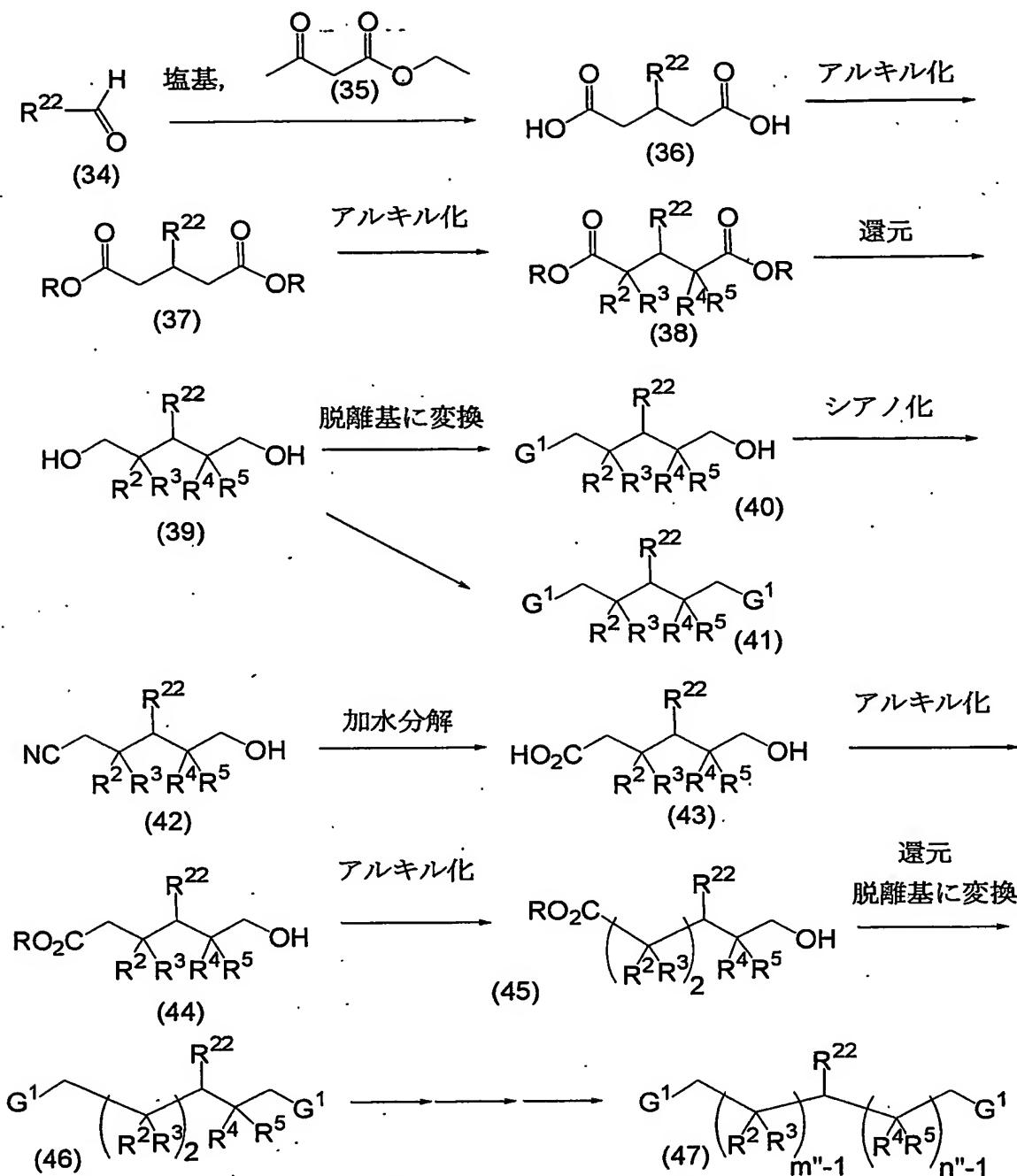
34

0モル当量以上のメタンスルホニルクロライドと2.0～3.0モル当量以上のトリエチルアミン等の塩基存在下、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素溶媒中、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させて脱離基とすることにより、式(18a)で表される化合物を得ることができる。

5

(H) 式(72)で表される化合物を合成する方法としては、例えば以下のものが挙げられる。

35



(式中、Rは低級アルキル基を表す。m'、n'は3または4を、n''は2、3または4を表す。Y、G¹、R²²、R²、R³、R⁴、およびR⁵は前記と同じ意味を表す。)

5 式(34)で表される化合物と2～5モル当量の式(35)で表される化合物を触媒量～1.5モル当量以上のピペリジン等の塩基存在下、通常無溶媒で、室温～100℃までの温度にて反応させ、式(36)で表される化合物を得ることができ

る。

次いで式(36)で表される化合物を、通常はN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中で、炭酸カリウム等の塩基存在下、2.0~5.0当量のハロゲン化アルキルと、0°C~120°C、好ましくは室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(37)で表される化合物に導くことができる。

次いで式(37)で表される化合物を、通常はN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中で、水素化ナトリウム等の塩基存在下1.0~1.2当量の式: R²-G¹で表される化合物と、0°C~120°C、好ましくは室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させ、続いて適宜R³-G¹、R⁴-G¹、およびR⁵-G¹で表される化合物を同様の条件で反応させることにより、式(38)で表される化合物に導くことができる。式: R²-G¹、R³-G¹、R⁴-G¹、およびR⁵-G¹で表される化合物としては、例えばハロゲン化アルキル等が挙げられる。

次に式(38)で表される化合物を、常法に従い水素化リチウムアルミニウム等で還元することにより式(39)で表される化合物に導くことができる。

次に式(39)で表される化合物の水酸基を常法により脱離基に変換、例えば0.5~3.0モル当量以上のパラトルエンスルホニルクロライド等のスルホニルクロライドと0.5~3.0モル当量以上のピリジン中、室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより、式(40)および式(41)で表される化合物を得ることができる。

次に式(40)で表される化合物を1.0~3.0モル当量以上のシアノ化カリウム等のシアノ化塩とジメチルスルホキシド等の極性溶媒中、室温~150度までの温度にて反応させることにより式(42)で表される化合物に導くことができる。

次に式(42)で表される化合物を常法により加水分解反応することにより式(43)で表される化合物に導くことができる。

次いで式(43)で表される化合物を、通常はN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中で、水素化ナトリウム等の塩基存在下1.0~5.0当量のハロゲン化アルキルと、0°C~120°C、好ましくは室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(44)で表される化合物に導くことができる。

次いで式(44)で表される化合物を、通常はN,N-ジメチルホルムアミド等

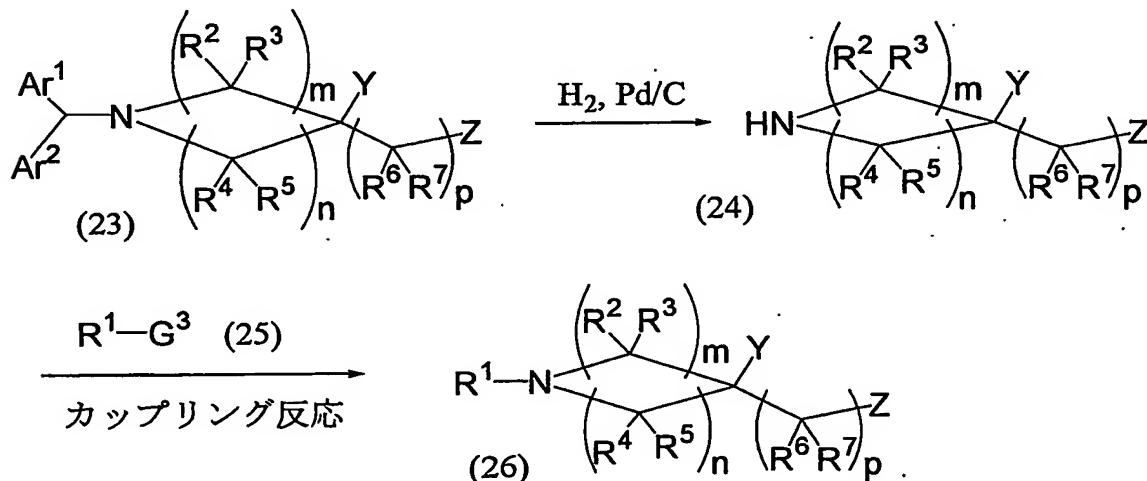
の極性溶媒中で、炭酸カリウム等の塩基存在下、1.0～1.2当量の式： $R^2 - G^1$ で表される化合物と、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、続いて1.0～1.2当量の式： $R^3 - G^1$ で表される化合物を同様の条件で反応させることにより、式(45)で表される化合物に導くことができる。式： $R^2 - G^1$ および $R^3 - G^1$ で表される化合物としては、例えばハロゲン化アルキルが挙げられる。

適宜、(38)から(45)までの反応を繰り返すことにより式(45)で表される化合物から式(46)で表される化合物、さらには式(47)で表される化合物に導くことができる。

10 上記方法により得られる化合物の部分構造を変換することにより、式（1）で表される様々な部分構造を有する化合物を合成することができる。

(I) . R^{-1} の変換

Xが窒素原子であり、R¹が式：-CHAr¹Ar²で表される基である式(23)で表される化合物は、例えば以下の方法により種々のR¹を有する化合物に変換することができる。式(23)で表される化合物としては、例えば上記方法(A)または(B)で合成できる、pが0かつZがシアノ基である化合物が挙げられる。



20 (式中、m、n、p、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびYは前記と同じ意味を表す。G³はヨウ素原子、臭素原子、塩素原子などの脱離基を表す。A_r¹は置換もしくは無置換のフェニル基を、A_r²は水素原子、または置

換もしくは無置換のフェニル基を表し、置換基としては低級アルキル基または低級アルコキシ基等が挙げられる。)

上記合成方法 (A)、(B)、および (D) により得られる化合物、後述する合成方法 (H) および (I) により得られる化合物のうち、Xが窒素原子であり、かつR¹が式： $-CHAr^1Ar^2$ で表される基である式 (23) で表される化合物について、常法に従い水素添加反応を行うことにより、式 (24) で表される化合物に導くことができる。

次いで、式 (25) で表される化合物と塩基存在下パラジウム触媒を用いたカップリング反応もしくは塩基を用いたカップリング反応により式 (26) で表される化合物を合成することができる。

パラジウム触媒を用いたカップリング反応は、ナトリウム tert-ブトキシド存在下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、またはテトラキス (トリフェニルfosfin) パラジウム等の0価パラジウム触媒と2, 2'-ビス (ジフェニルfosfin) -1, 1'-ビナフチル、1, 1'-ビス (ジフェニルfosfin) フェロセン等のリン配位子を用いることにより、行うことができる。

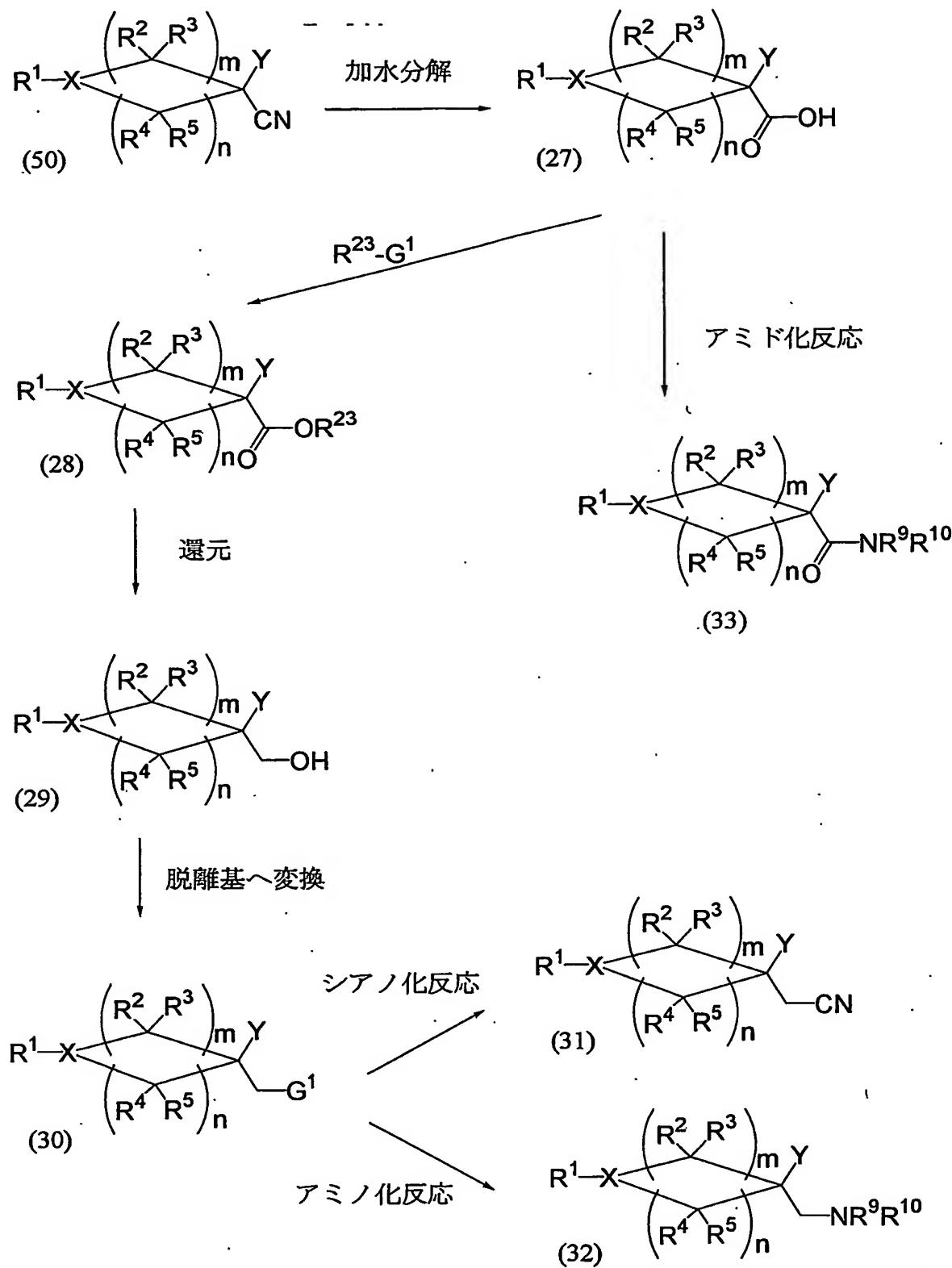
溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でも良いが、トルエン等の非極性溶媒を用いることにより、好適に行い得る。

塩基を用いたカップリング反応は、水素化ナトリウムまたはトリエチルアミン等の塩基を用い、常法により行うことができる。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でも良いが、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒を用いることにより、好適に行い得る。

(J) Zの変換

上記方法により得られるZがシアノ基である化合物は、例えば以下の方法によりZを種々の基に変換することができる。



(式中、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{10} 、 Y 、および G^1 は前記と同じ意味を表す。 R^{2-3} は置換もしくは無置換のアルキル基または置換も

しくは無置換のアラルキル基を表す)

式(50)で表される化合物を、48%臭化水素酸水溶液等を用いて加水分解することにより、式(27)で表される本発明の化合物に導くことができる。

次に式(27)で表される化合物を、通常はN,N-ジメチルホルムアミド等の5極性溶媒中で、1~3.0当量のR²⁻³-G¹(R²⁻³およびG¹は前記と同じ意味を表す)で表される化合物と、0°C~120°C、好ましくは室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(28)で表される本発明の化合物に導くことができる。

次に式(28)で表される化合物を、常法に従い水素化リチウムアルミニウム等10で還元することにより式(29)で表される本発明の化合物に導くことができる。

なお、R¹が式:-C(=O)R¹⁻⁴で表される基である場合には、例えば式(27)で表される化合物をジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒中、0°C~室温で、1~3当量の塩化アセチルと反応させて混合酸無水物とし、その後水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤で常法に従い還元することで、式:-C(=O)15R¹⁻⁴で表される基のカルボニル基を還元することなく式(29)で表される化合物を合成することができる。

次に式(29)で表される化合物を、例えば2.0~3.0モル当量以上のパラトルエンスルホニルクロライド等のアリールスルホニルクロライドと2.0~3.0モル当量以上のピリジンを溶媒として使用し、室温~溶媒の沸点までの温度にて20反応させることにより、式(30)で表される化合物を得ることができる。

式(30)で表される化合物からは、求核置換反応により様々な化合物を合成することができる。一例としてシアノ化およびアミノ化反応を示す。

シアノ化は、例えば式(30)で表される化合物を1.0~3.0モル当量以上のシアン化カリウム等のシアン化塩とジメチルスルホキシド等の極性溶媒中、室温~150度までの温度にて反応させることにより行うことができ、式(31)で表される本発明の化合物を得る。

アミノ化は、例えば(30)で表される化合物を1.0~3.0モル当量以上の式:HN R⁹ R¹⁻⁰で表される化合物とN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中もしくは無溶媒中、室温~150度までの温度にて反応させることにより行う30ことができ、式(32)で表される化合物を得る(R⁹およびR¹⁻⁰は前記と同じ

意味を表す)。

また、式(27)で表される化合物を1.0~3.0モル当量以上の式: HNR⁹R¹⁰で表される化合物および1.0~3.0モル当量以上の縮合剤とN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、室温~150度までの温度にて反応することにより式(33)で表される化合物に導くことができる。または、式(27)で表される化合物をオキサリルクロライド等のハロゲン化剤を用いて酸ハライドに導いた後、1.0~3.0モル当量以上の式: NR⁹R¹⁰で表される化合物および1.0~3.0モル当量以上のトリエチルアミン等の塩基存在下ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中、室温~150度までの温度にて反応することにより式(33)で表される化合物に導くことができる。

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール、シアノリン酸ジエチル(DEPC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(WSC)等が用いられる。

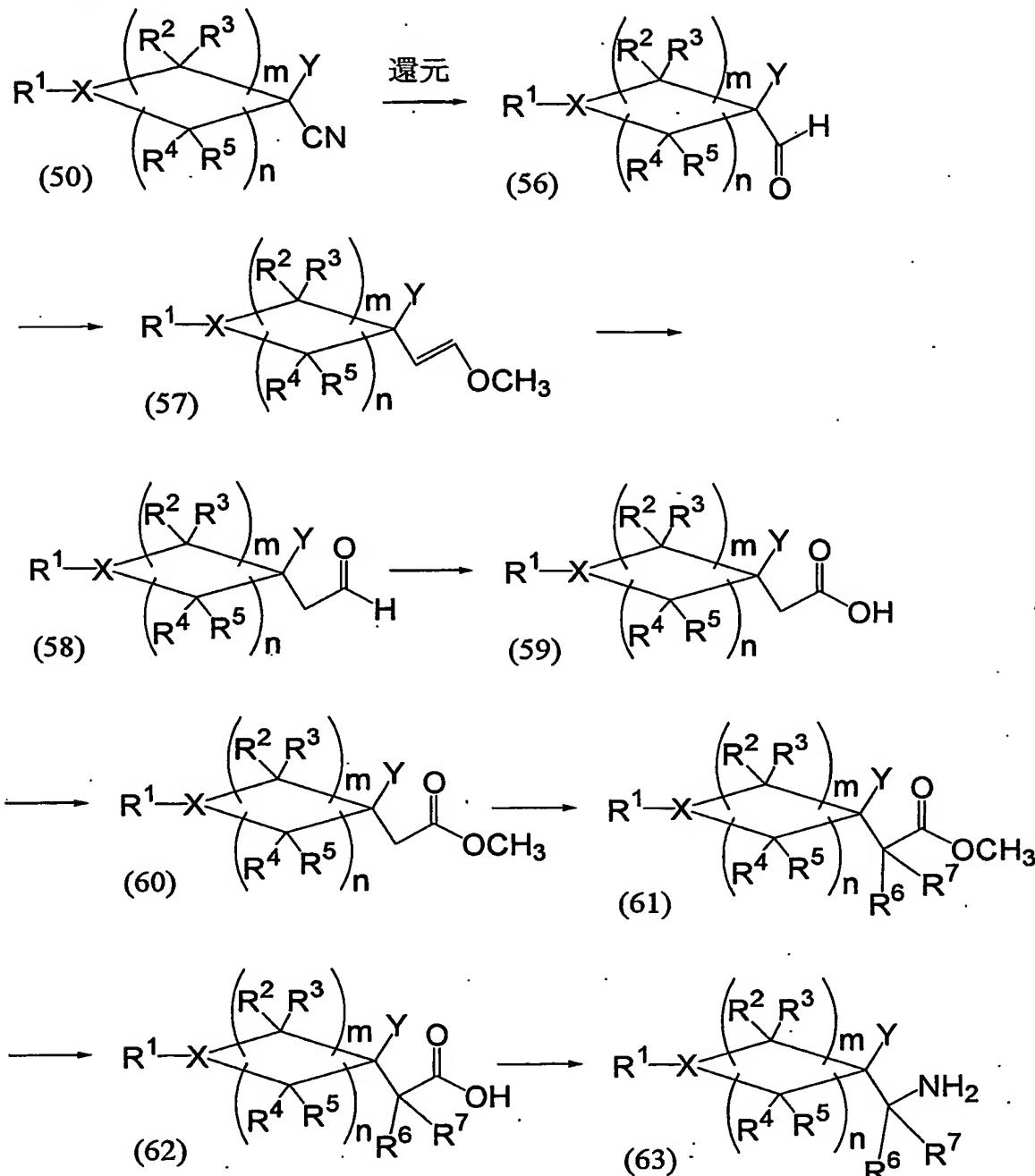
上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

式(50)で表される化合物から式(31)で表される化合物への一連の反応を繰り返すことにより、式(1)で表される化合物の部分構造:-CR⁶R⁷-に該当するメチレン基の数を増やすことができる。

(K) 式:- (CR⁶R⁷) -で表される基の導入およびZの変換

式(50)で表される化合物からは、例えば下記の方法により式(1)で表される化合物の式:- (CR⁶R⁷) -で表される基を導入し、その数を増加させ、ま

たZを変換することができる。



(式中、 X 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および Y は前記と同じ意味を表す。)

- 5 式(50)で表される化合物を、例えばジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒中氷冷～室温下、1～1.5当量のジイソブチルアルミニウムハイドライド(DIBAL)等で還元することにより、式(56)で表される化合物に導くこ

とができる。

次に、例えばテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒中－78℃～室温下、1～1.5当量のナトリウムアミド (NaNH_2) などの強塩基の存在下、1～1.5当量の塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム((methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride)などのウイッティッヒ(Wittig)試薬と反応させることにより、式(57)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒とトリフルオロ酢酸の1：1混合液中、氷冷～室温下で反応させることにより、式(58)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばジクロロメタンやクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素溶媒中室温～40℃下、1～3当量の過マンガン酸カリウム (KMnO_4) などの酸化剤で酸化することにより、式(59)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中室温～加熱還流下、約3当量の炭酸カリウムなどの塩基の存在下で1～1.5当量のヨウ化メチルと反応させる方法などにより、式(60)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒中－78℃～室温下、1～1.5当量のリチウムジイソプロピルアミドなどの強塩基の存在下、1～1.5当量の式： $R^6 - G^1$ で表される化合物と反応させ、次いで1～1.5当量のリチウムジイソプロピルアミドなどの強塩基の存在下、1～1.5当量の式： $R^7 - G^2$ で表される化合物と反応させることにより、式(61)で表される化合物に導くことができる (G^1 、 G^2 、 R^6 および R^7 は前記と同じ意味を表す)。

次に、例えば水-エタノール1：4混合溶媒中室温～加熱還流下、1～3当量の水酸化ナトリウム等の塩基で加水分解することで、式(62)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中氷冷～60℃下、1～1.5当量のジフェニルホスホリルアジドおよび1～1.5当量のトリエチルアミンと反応させてクルチウス(Curtius)転移させることで、式(63)で表される化合物に導くことができる。

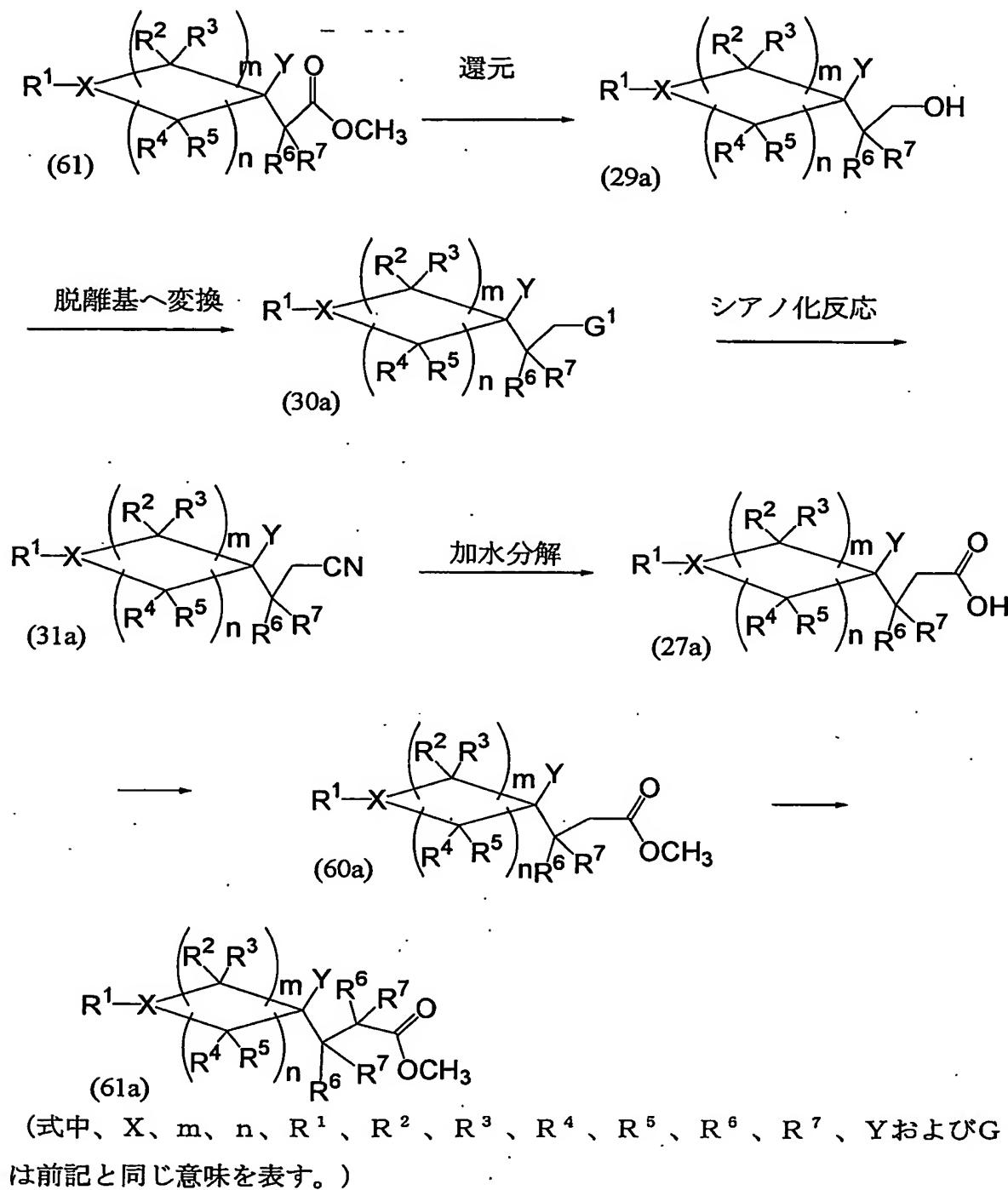
R^6 および R^7 が一緒になってオキソ基を表す部分構造を導入するには、例えば前記式(27)、(59)、または(62)で表される化合物のカルボキシ基を、

ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒中 0°C~室温で塩化オキサリルと反応させて酸塩化物とし、次にテトラヒドロフラン(THF)などのエーテル系溶媒中で式: $ZMgBr$ (Z は前記と同じ意味を表す) 等で表されるグリニヤール試薬と反応させることで合成することができる。

5

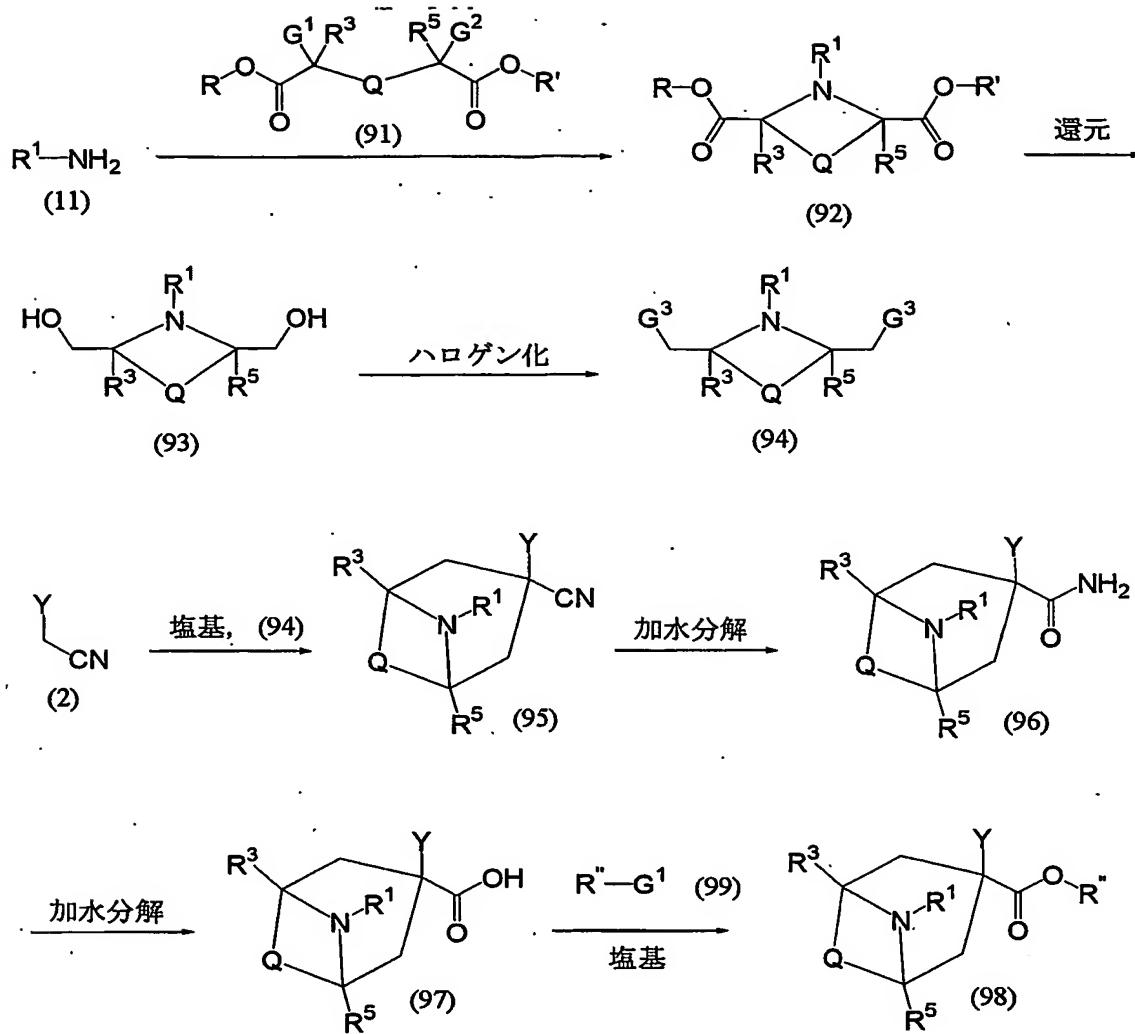
(L) 式 (6 1) で表される化合物を、次の反応式に示すように、前記工程 (J) 中の式 (2 8) で表される化合物から式 (3 1) で表される化合物へのルートと同様にしてカルボン酸エステルをシアノメチル基として式 (3 1 a) で表される化合物を得ることができる。これを前記工程 (J) 中の式 (5 0) で表される化合物から式 (2 7) で表される化合物への変換と同様にして加水分解して式 (2 7 a) で表される化合物とし、さらに前記工程 (K) 中の式 (5 9) で表される化合物から式 (6 1) で表される化合物への変換と同様にして式 (6 1 a) で表される化合物を得ることができる。このようにして式 (1) で表される化合物の式: $- (CR^6 R^7)$ で表される基の数を増やすことができる。

45



5 (M) 式 (1) で表される化合物のうち、 R^2 と R^4 が一緒になってアルキレンを表す、式 (9.5)、式 (9.6)、式 (9.7) および式 (9.8) で表される化合物は、例えば以下のようにして合成することができる。

46



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、Y、 G^1 および G^2 は前記と同じ意味を表す。 G^3 は塩素原子、臭素原子等の脱離基を表す。 R' は低級アルキル基を表す。Qはアルキレンを表す。)

- 5 式(95)で表される化合物を合成するには、式(94)で表される化合物を合成するルートが挙げられる。具体的には例えば、式(91)で表される化合物と1.0~2.0当量の式(11)で表される化合物を、室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させ、式(92)で表される化合物を合成し、次いで式(92)で表される化合物を1~1.5当量以上の水素化リチウムアルミニウム等の還元剤存在下、室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させ、式(93)で表される化合物を合成し、次いで式(93)で表される化合物と2.0~3.0当量以上の塩化チオニルを、0°C~溶媒の沸点までの温度にて反応させ式(94)で表される化合物を合成す

ることができる。

上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

式(2)で表される化合物と上記のようにして得られる1.0~2.0当量の式(94)で表される化合物と、溶媒中、2.0~4.0当量の水素化ナトリウム等の塩基存在下、-10°C~50°Cにて反応させ、式(95)で表される化合物を合成し、次いで式(95)で表される化合物と2.0~3.0当量以上の水酸化カリウム水溶液等の塩基性水溶液を、室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させ、式(96)で表される化合物を合成し、次いで式(96)で表される化合物と溶媒量の48%一臭化水素水溶液を、室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させ、式(97)で表される化合物を合成し、次いで式(97)で表される化合物と2.0~1.0当量以上の式(99)等で表される化合物とを、2.0~10当量以上の炭酸セシウム等の塩基存在下、室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させ式(98)で表される化合物を合成することができる。

上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

以上説明した各々の反応の原料は、公知化合物であるか、または公知化合物から

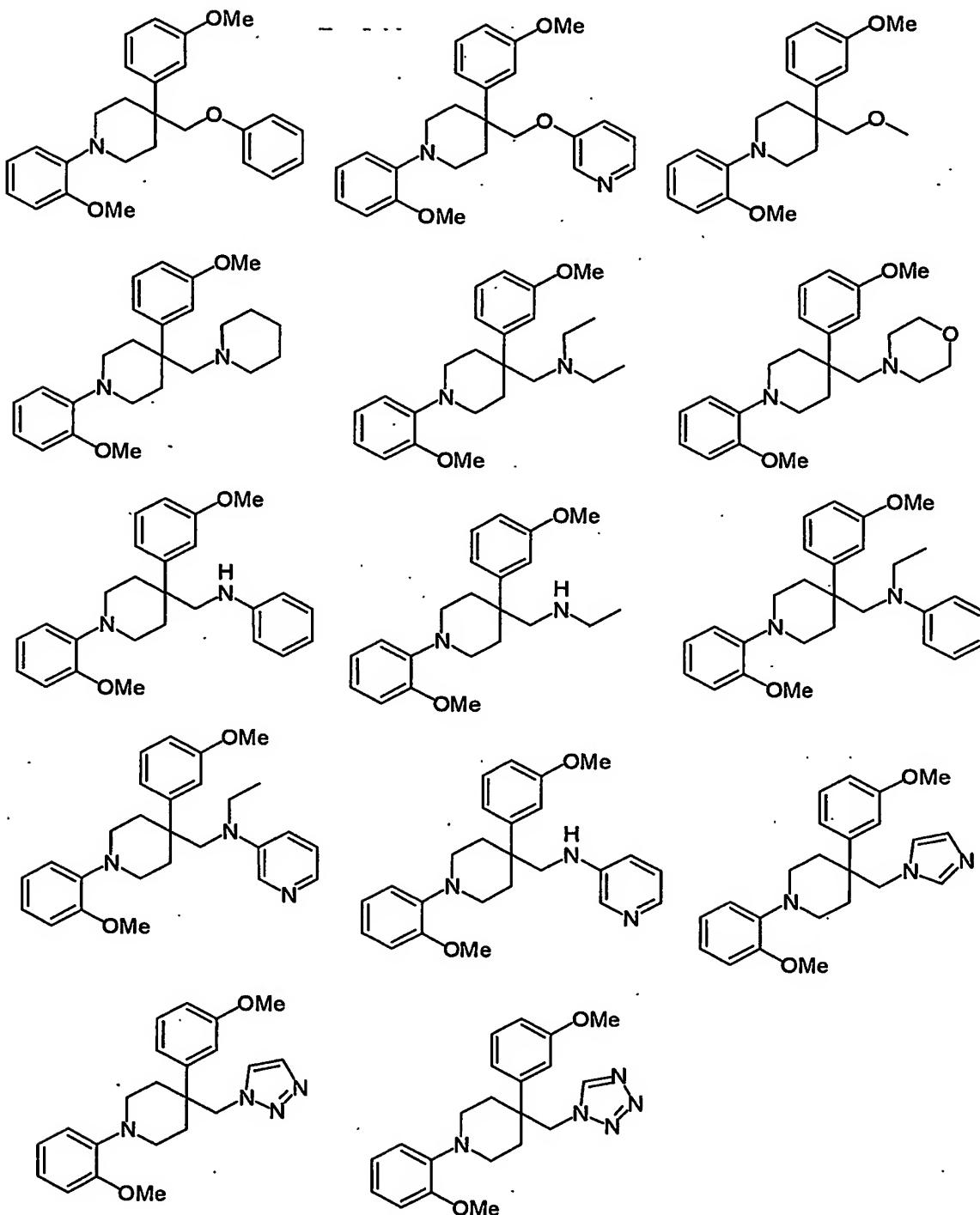
当業者に公知の方法によりもじくはそれに準じて合成することができる。

前記製造方法により得られる各化合物は、慣用の分離手段である再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法、再沈殿等により単離精製することができる。

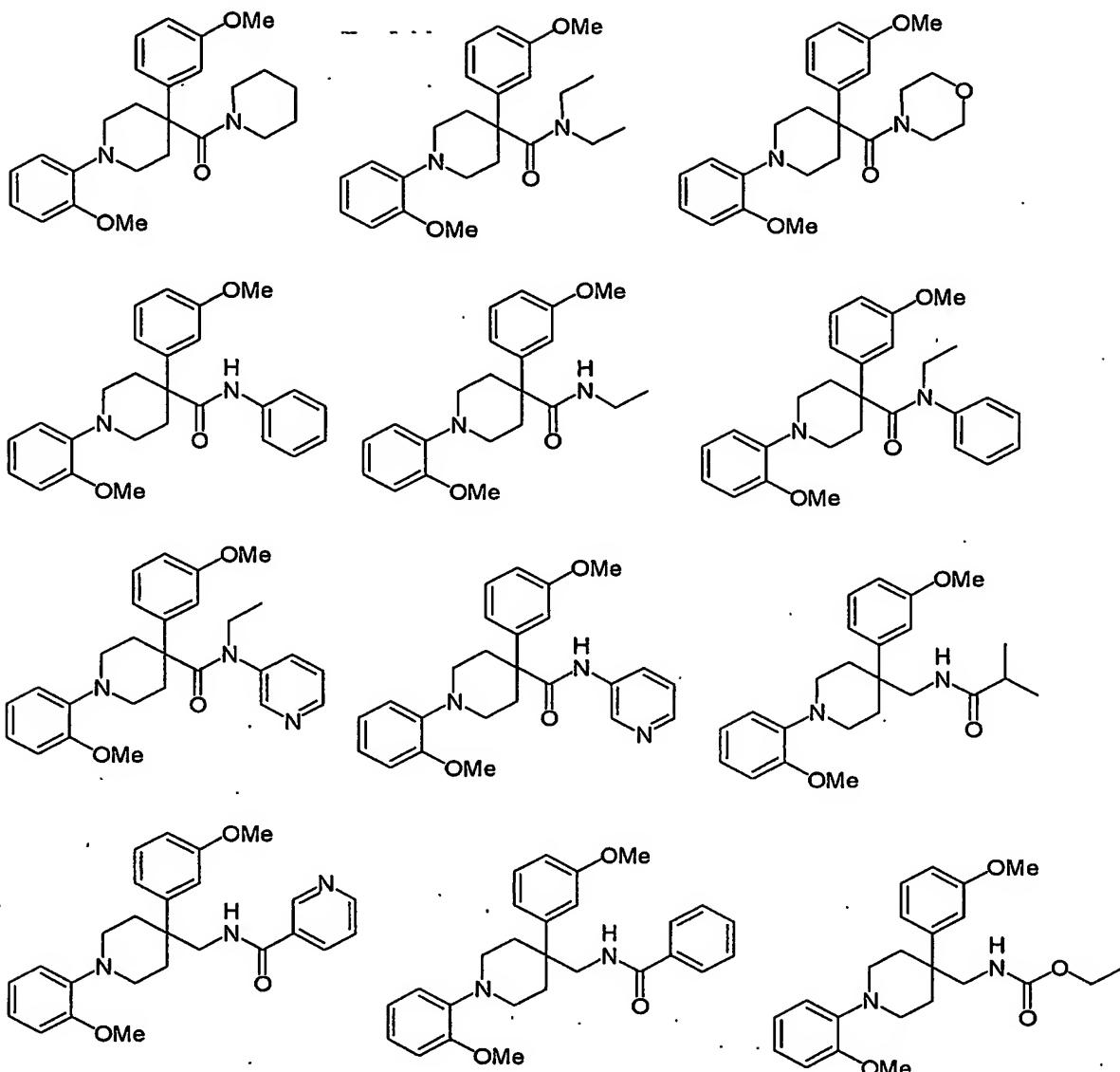
- 5 またいずれの製法においても得られる生成物は、反応条件により塩または遊離体の形をとる。これらの生成物は常法により所望の塩または遊離体に変換することができる。

本発明化合物を以下に例示する。なお、式中、Meはメチル基を表す。

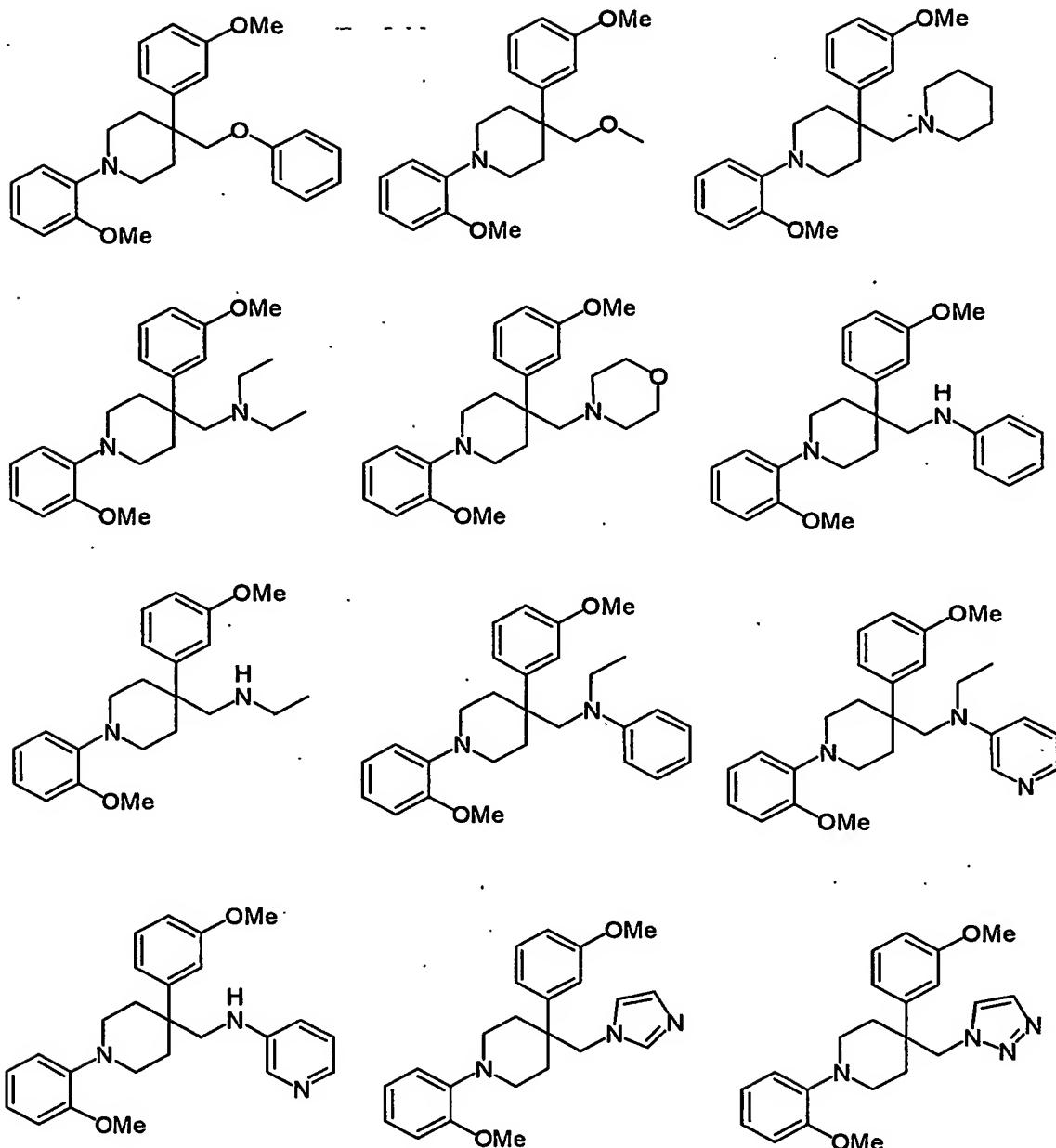
4 9



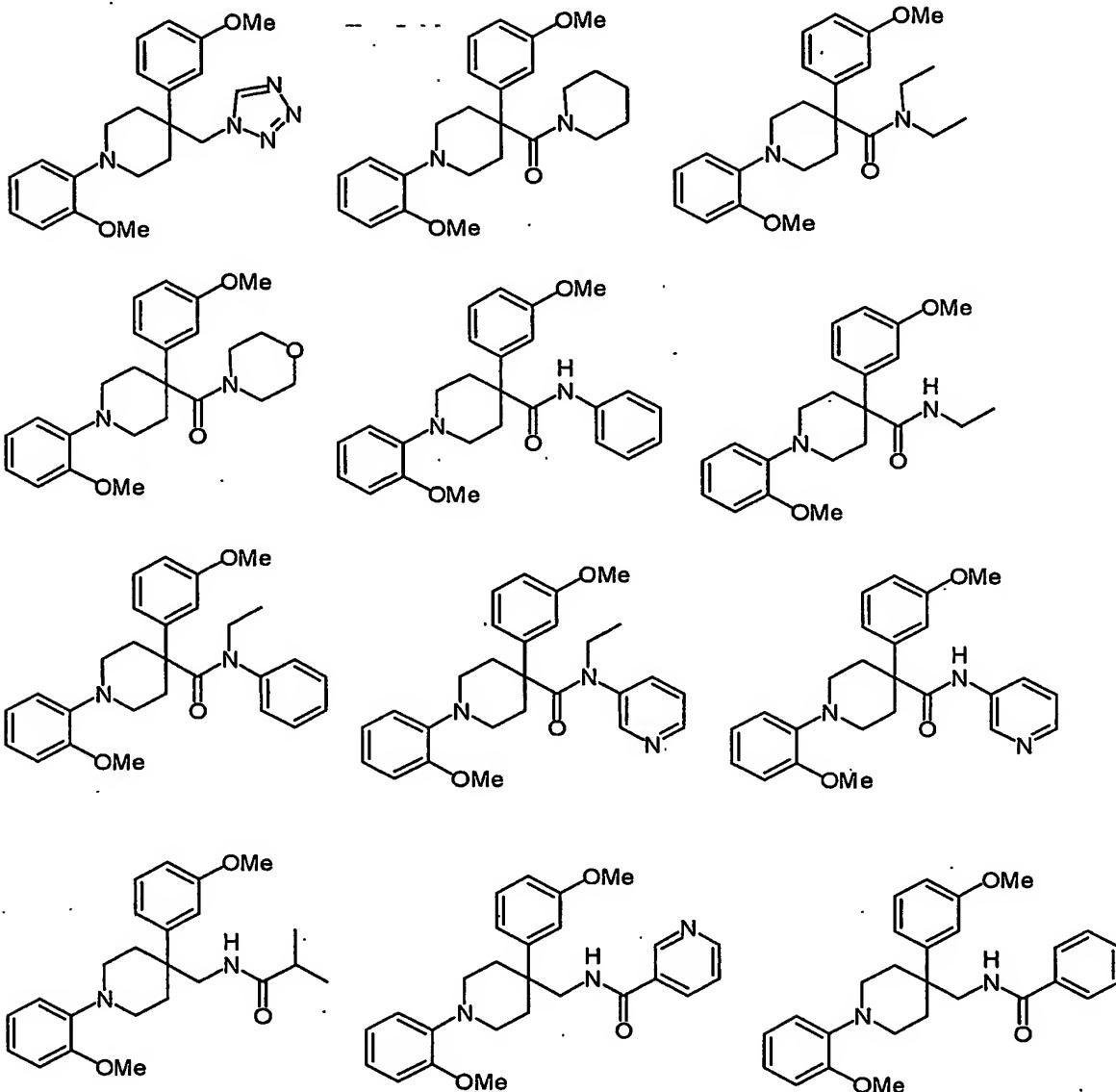
50



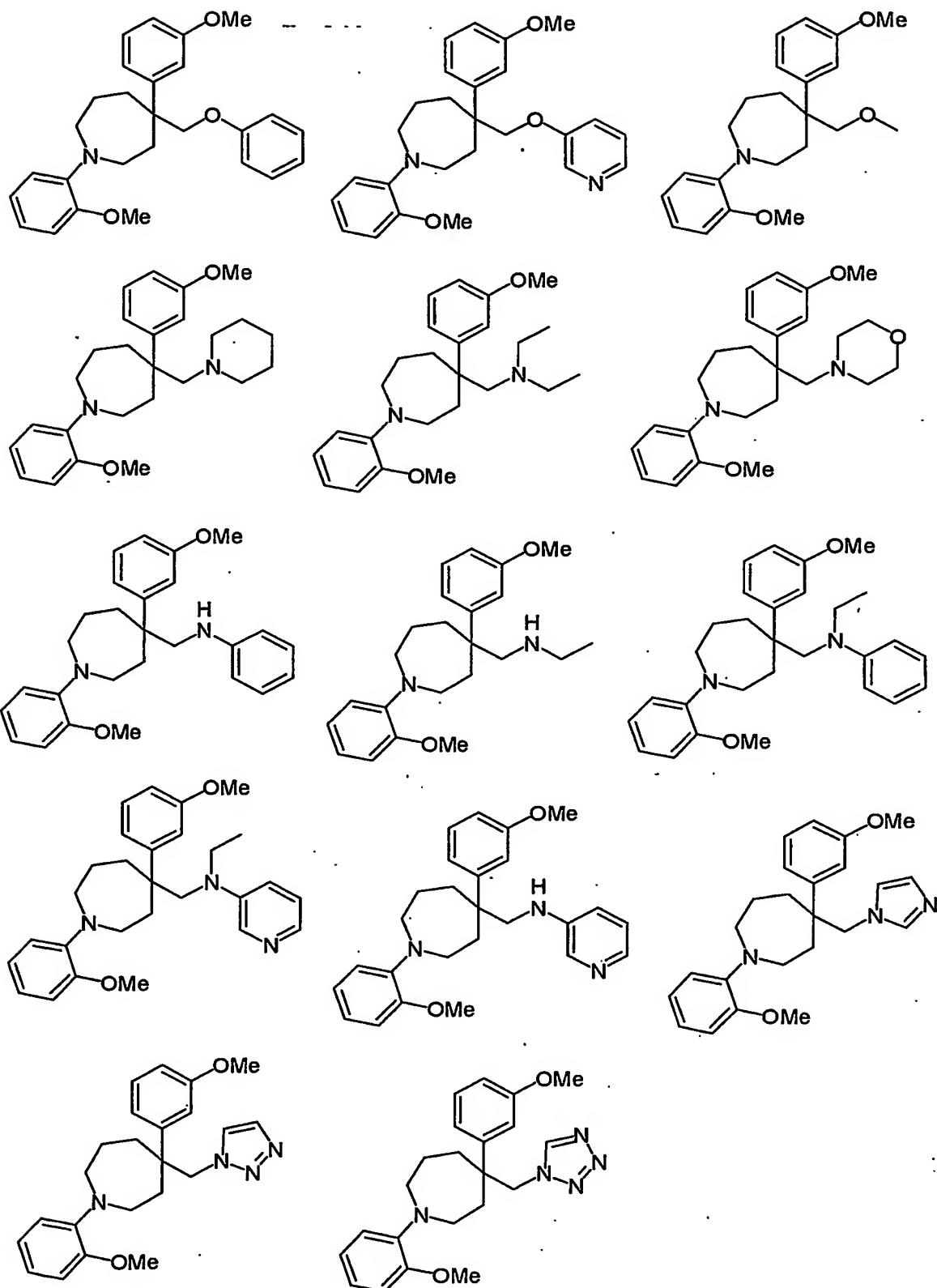
51



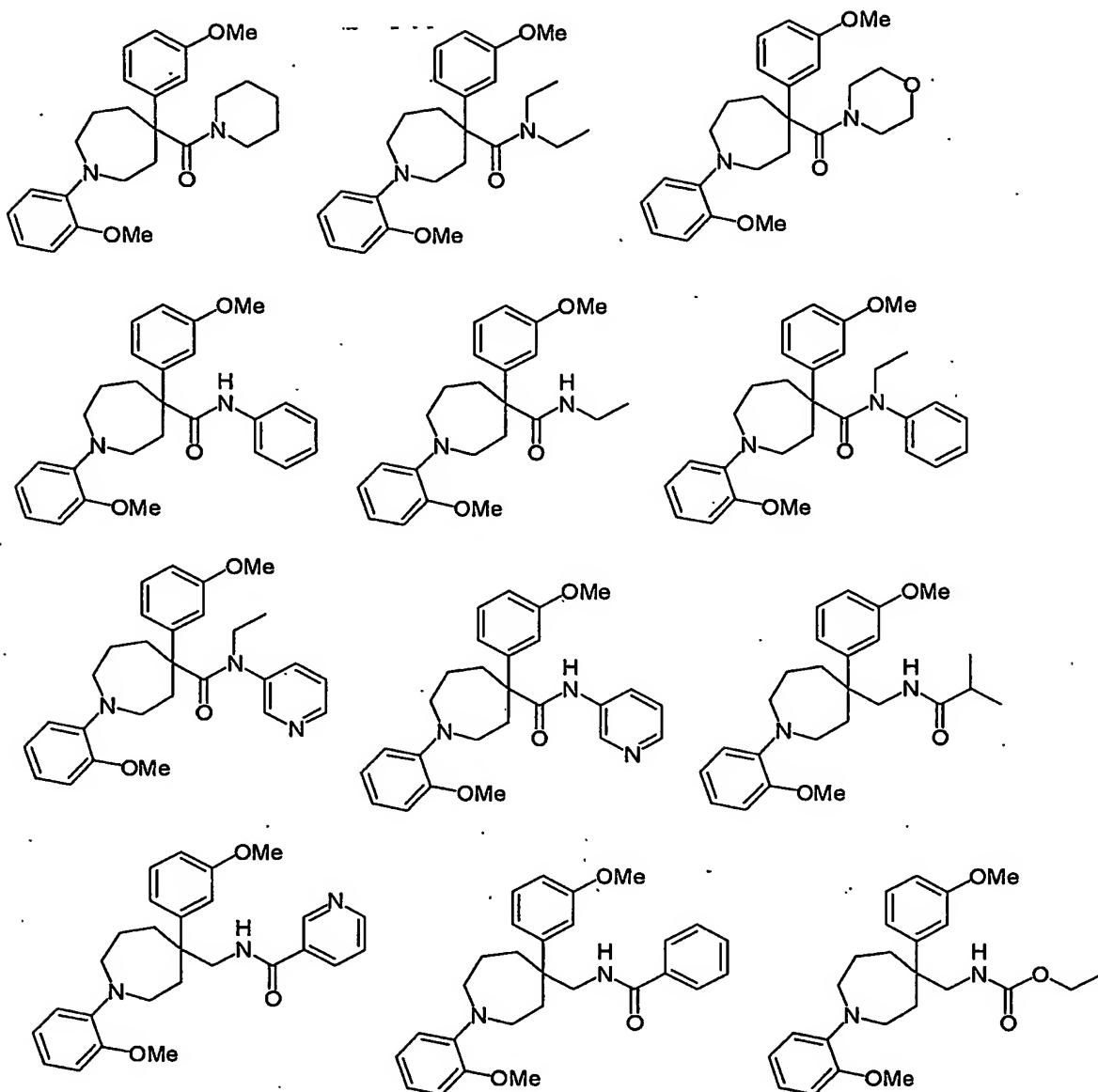
5 2



5 3



5 4



以下に参考例、実施例、および試験例により本発明特許を更に詳細に説明するが
本発明を何ら限定するものではない。

5 なお、以下の実施例、参考例の項に保持時間を記載した高速液体クロマトグラフ
イー分析の実施条件は以下の通りである。

カラム：オクタデシル基化学結合型シリカ（ODS）、粒径 5 μm 、孔径 1.2 nm、カラム長 50 mm、カラム内径 4.6 mm（商品名 YMC CombiScreen ODS - A (S-5 μm , 12nm) 50x4.6mm (株式会社ワイエムシイ)

10 流速 : 3.5 ml/min

測定波長 : 220nm

移動層 : A液 ; 0.05% トリフルオロ酢酸水溶液

B液 ; 0.035% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液

タイムプログラム :

5 ステップ 時間 (分) A液 : B液

1 0.0 - 0.5 90 : 10

2 0.5 - 4.2 90 : 10 → 1 : 99

3 4.2 - 4.4 1 : 99 → 99 : 1

10 参考例 1-1

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-メトキシフェニル)ブタンニトリルの合成

水素化ナトリウム (1.79 g, 44.8 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 60 ml) 溶液に (3-メトキシフェニル) アセトニトリル (2.50 ml, 17.9 mmol) 及び 2-プロモエチル *tert*-ブチルジメチルシリルエーテル (9.22 ml, 43.0 mmol) のジエチルエーテル溶液 (20 ml) を室温下加えて一晩攪拌した。水を加えたのちジエチルエーテルにより二回抽出し、有機層を水で三回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。次いで反応混合物をテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) に溶解し、ふつ化テトラブチルアンモニウム (TBAF, 1.22 g, 46.5 mmol) を加え室温下一晩攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 2.91 g を無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) ; 1.97-2.02 (4H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.59 (2H, t, J = 5.13), 6.87-7.03 (3H, m), 7.31-7.36 (1H, m).

参考例 1-2

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(2-メトキシフェニル)

30 ブタンニトリルの合成

参考例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) ; 1.98-2.18 (2H, m), 2.35-2.44 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.36-3.43 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.57 (2H, t, J = 5.10), 6.95-6.99 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.07), 7.30-7.38 (2H, m).

5

参考例 1-3

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシフェニル)ブタンニトリルの合成

参考例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

10 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) ; 2.07-2.15 (4H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 3.33-3.42 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.59 (2H, t, J = 5.13), 6.96 (2H, d, J = 8.79), 7.34 (2H, d, J = 8.79).

参考例 1-4

15 4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-フルオロフェニル)ブタンニトリルの合成

参考例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) ; 2.15-2.31 (4H, m), 3.19-3.29 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.69 (2H, t, J = 4.95), 7.20-7.55 (4H, m).

20

参考例 1-5

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)ブタンニトリルの合成

参考例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

25 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) ; 2.20-2.25 (4H, m), 3.19-3.20 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.64 (2H, t, J = 4.92), 7.64-7.80 (4H, m).

参考例 1-6

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-ベンジルオキシフェニル)ブタンニトリルの合成

参考例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.13-2.18 (4H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 4.60 (2H, t, J = 5.13), 5.11 (2H, s), 6.98-7.07 (3H, m), 7.32-7.49 (6H, m).

5

参考例 1-7

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ブタンニトリルの合成

参考例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

10 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 289.9 (M+H)

保持時間：2.86分

参考例 2

15 エチル N-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-N-(2-メトキシフェニル)グリシネート

o-アニシジン (75.0 ml, 644 mmol) とエチルプロモアセテート (158 ml, 1.42 mol) 混合液に炭酸ナトリウム (162 g, 1.53 mol) を室温下加えて130 °Cで4時間加熱攪拌した。更にエチルプロモアセテート (59.2 ml, 0.531 mol) と炭酸ナトリウム (56.3 g, 0.531 mol) を加えて130 °Cで3時間加熱攪拌した。室温まで冷却した

20 後、酢酸エチル (500 ml) を加えて、炭酸ナトリウムを濾別した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物165 gを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.17 (6H, t, J = 7.93), 3.67 (3H, s), 6.16 (4H, q, J = 7.93), 6.65-6.91 (4H, m).

参考例 3

2, 2' - [(2-メトキシフェニル)イミノ]ジエタノール

水素化リチウムアルミニウム (29.6 g, 0.779 mol) のテトラヒドロフラン (THF) 30 , 100 ml) 懸濁液に室温下エチル N-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) -

N-(2-メトキシフェニル)-グリシネート (115g, 0.389 mol) のテトラヒドロフラン (THF, 500 ml) 溶液を1時間かけて15 °Cから20 °Cの間でゆっくり加えてそのままの温度で2時間攪拌した。氷冷下14.5N アンモニア水 (76 ml) を30分間かけて加え、テトラヒドロフラン (500 ml) 加えた後、更に下14.5N アンモニア水 (15.5 ml) を加えて反応を終了させた後、析出する塩をセライトで濾別した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物71.3 gを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 3.16 (4H, t, J = 6.60), 3.40 (4H, t, J = 4.77, 6.60), 3.74 (3H, s), 4.40 (2H, t, J = 4.77), 6.80-6.98 (4H, m).

10 参考例4

N, N-ビス(2-クロロエチル)-2-メトキシアニリン

2, 2' - [(2-メトキシフェニル) イミノ] ジエタノール (70.0 g, 331 mmol) とトリエチルアミン (102 ml, 729 mmol) のジクロロメタン (CH₂Cl₂, 100 ml) 溶液にメタンスルホニルクロライド (56.4 ml, 729 mmol) を氷冷下加えた後室

温まで昇温し2時間攪拌した。その後、5時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去した。反応物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回、飽和重曹水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物75.8 gを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 3.45 (4H, t, J = 6.78), 3.57 (4H, t, J = 6.78), 3.78 (3H, s), 6.84-7.01 (4H, m).

参考例5

ジメチル 3-フェニルペンタンジオエート

3-フェニルグルタル酸 (5.00 g, 24.0 mmol) と炭酸カリウム (16.6 g, 120 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 200 ml) 溶液にヨードメタン (3.29 ml, 52.8 mmol) を室温下加えた後35 °Cまで昇温し4時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。ヘキサンより

30 晶析して表題化合物4.18 gを白色結晶として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.63 (2H, dd, J = 8.43, 15.7), 2.75 (2H, dd, J = 8.43, 15.7), 3.41–3.50 (1H, m), 3.50 (6H, s), 7.16–7.30 (5H, m).

参考例 6

5 3-フェニルペンタン-1, 5-ジオール

水素化リチウムアルミニウム (1.26 g, 33.9 mol) のテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) 懸濁液に室温下ジエチル 3-フェニルペンタンジオエート (2.00 g, 8.47 mol) のテトラヒドロフラン (THF, 10 ml) 溶液をゆっくり加えてそのままの温度で一晩攪拌した。氷冷下10% (W/W) ロッシェル塩水溶液 (48 ml) を加えて反応を終了させた後、析出する塩をセライトで濾別した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物1.67 gを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.58–1.81 (4H, m), 2.72–2.82 (4H, m), 3.11–3.26 (4H, m), 4.32 (2H, t, J = 4.95), 7.13–7.28 (5H, m).

15 参考例 7

[3-ブロモ-1-(2-クロロエチル)プロピル]ベンゼン

3-フェニルペンタン-1, 5-ジオール (470 mg, 2.61 mmol) とトリエチルアミン (0.836 ml, 6.00 mmol) のジクロロメタン (CH₂Cl₂, 30 ml) 溶液にメタノスルホニルクロライド (0.444 ml, .74 mmol) を室温下加えた後そのままの温度で2時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回、飽和重曹水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下留去した。得られた反応混合物をN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 30 ml) に溶解し、臭素化リチウム (907 mg, 10.4 mmol) を室温下加えた後60 °Cまで昇温し3時間加熱攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物630 mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.16 (4H, dt, J = 7.14, 7.14), 2.98 (1H, tt, J = 7.35, 7.35), 3.13 (2H, dd, J = 7.86), 3.37 (2H, dd, J = 7.86), 7.22–7.36 (5H, m).

30).

参考例 8

N-(3-クロロプロピル)-2-メトキシアニリン

o-アニシジン(3.00 ml, 26.6 mmol)と炭酸カリウム(11.0 g, 79.8 mmol)の

5 N,N-ジメチルホルムアミド(DMF, 50 ml)懸濁液に1-ブロモ-3-クロロプロパン(2.37 ml, 23.9 mmol)を室温下加えた後55 °Cまで昇温し5時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物2.00 gを無色油状物として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) : 1.99 (2H, t, J = 6.57), 3.17 (2H, t, J = 6.57), 3.70 (2H, t, J = 6.57), 3.75 (3H, s), 4.91 (1H, t, J = 5.85) 6.50-6.56 (2H, m), 6.73-6.80 (2H, m).

参考例 9

2-クロロ-N-(3-クロロプロピル)-N-(2-メトキシフェニル)アセトアミド

N-(3-クロロプロピル)-2-メトキシアニリン(1.00 g, 5.00 mmol)とトリエチルアミン(0.906 ml, 6.50 mmol)のジクロロメタン(CH₂Cl₂, 20 ml)溶液にクロロアセチルクロライド(0.478 ml, 6.00 mmol)を氷冷下加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物1.27 gを無色油状物として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) : 2.01 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.76-3.82 (4H, m), 3.86 (3H, s), 6.99-7.05 (2H, m) 7.18-7.21 (1H, m), 7.36-7.42 (1H, m).

参考例 10

N-(2-クロロエチル)-N-(3-クロロプロピル)-2-メトキシアニリン

30 2-クロロ-N-(3-クロロプロピル)-N-(2-メトキシフェニル)アセ

61

トアミド (847 mg, 3.07 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 20 ml) 溶液にボランー⁵テトラヒドロフランのテトラヒドロフラン溶液 (1.13 M, 4.60 mmol) を氷冷下加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。メタノールを加えて反応を終了させた後、溶媒を減圧下留去した。酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物370 mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.79 (2H, tt, J = 6.78, 6.78), 3.25 (2H, t, J = 6.78), 3.34 (2H, t, J = 6.78), 3.58 (2H, t, J = 6.78), 3.77 (3H, s) 6.82–6.88 (1H, m), 6.94–7.00 (3H, m).

参考例 1 1

N, N-ビス(2-クロロエチル)アニリン

N-フェニルジエチルアミン (10.0 g, 5.52 mmol) のトルエン (200 ml) 溶液に塩化チオニル (9.70 ml, 132 mmol) を室温下加えた後100 °Cまで昇温し1時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させた後、ジエチルエーテルを用いて2回抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物5.86 gを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 3.60–3.66 (4H, m), 3.71–3.76 (4H, m), 6.68–6.71 (2H, m), 6.75–6.80 (1H, m), 7.24–7.29 (2H, m).

参考例 1 2

1-(3-メトキシフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリルの合成
25 水素化ナトリウム (1.37 g, 31.5 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 50 ml)懸濁液にメチルアクリル酸 (3.22 ml, 35.8 mmol) と (3-メトキシフェニル)アセトニトリル (2.00 ml, 14.3 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml)溶液を氷冷下加えた。室温まで昇温し3時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を終了した。酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下

6 2

溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3.29 gで無色油状物を得た。得られた無色油状物(2.29 g, 7.97 mmol)を1,4-ジオキサン(100 ml)-水(20 ml)溶液溶解し、水酸化カリウム(984 mg, 17.5 mmol)を加え4時間加熱還流した。飽和塩化アンモニア水を用いて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し
5 有機層を飽和塩化アンモニア水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を1.07 gで無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d6) ; 2.34-2.50 (8H, m), 2.64-2.77 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.94-6.98 (1H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m).

10

参考例 1 3

1-(3-メトキシフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボン酸の合成

ジメチル 4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシー-3-エン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

15 水素化ナトリウム(13.2g, 303.6 mmol)のジメチルホルムアミド(350 ml)溶液に、メチル 3-メトキシフェニルアセテート(25g, 138 mmol)、メチルアクリレート(31ml, 345 mmol)のジメチルホルムアミド(160 ml)溶液を0度で加え、室温で3時間半攪拌した。反応液を塩酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物42.8 gを無色油状物として得た。
20

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 321 (M+H)

保持時間：3.61分

25 1-(3-メトキシフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボン酸の合成

ジメチル 4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシー-3-エン-1, 3-ジカルボキシレート(31 g, 96.7 mmol)のジオキサン(260 ml)溶液に、水酸化カリウム(21.7g, 387 mmol)の水(260 ml)溶液を加え加熱還流下4時間攪拌した。反応液を塩酸水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残

63

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物8.57gを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 249 (M+H)

5 保持時間：2.65分

参考例14

メチル 1-(3-メトキシフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレートの合成

10 1-(3-メトキシフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボン酸(4 g, 16.51 mmol)のジメチルホルムアミド(40 ml)溶液にヨウ化メチル(1.5 ml, 48, 3 mmol)を加え室温で22時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、飽和塩化アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を晶析、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物3.88 gを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 263 (M+H)

保持時間：3.37分

20 実施例1-1

1-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-メトキシフェニル)ブタンニトリル(70 mg, 0.195 mmol)のアセトニトリル(6 ml)溶液に無水トルフルオロメタンスルホン酸(0.11 ml, 0.626 mmol)およびトリエチルアミン(0.080 ml, 0.626 mmol)を-30~-20°C下順次加えそのまま15分間攪拌した。-30~-20°C下4-フルオロアニリン(0.037 ml, 0.387 mmol)およびトリエチルアニリン(0.066 ml, 0.387 mmol)を加えて室温までゆっくり昇温し2時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、エーテルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下留去した。分取薄層ク

64

ロマトグラフィー(分取TLC)により精製し表題化合物53.5 mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ(DMSO-d₆) : 2.12-2.27 (4H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.72-3.78 (5H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.03-7.15 (6H, m), 7.35-7.40 (1H, m).

5

実施例 1-2

1-ベンズヒドリル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

10 ¹H-NMR δ(DMSO-d₆) : 2.08 (4H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.88-2.93 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.45 (1H, s), 6.91-6.94 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m), 7.44-7.47 (4H, m).

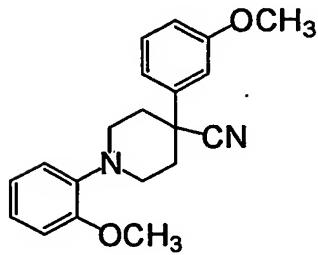
実施例 1-3

15 1-(2-メトキシフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

16 ¹H-NMR δ(DMSO-d₆) : 2.02-2.12 (2H, m), 2.42 (2H, d, J = 12.3), 2.93 (2H, t, J = 11.7), 3.49 (2H, t, J = 12.3), 3.77 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.86-7.04 (5H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.89), 7.36-7.40 (3H, m).

実施例 1-4



20 1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.16-2.20 (4H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.79 (6H, m), 6.87-7.02 (5H, m), 7.08-7.17 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m).

実施例 1-5

5 1-(2-メトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.06-2.22 (4H, m), 2.84-2.91 (2H, m), 3.50 (2H, d, J = 12.1), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.87-7.01 (6H, m), 7.47-7.51 (2H, m).

10

実施例 1-6

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

15 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.13-2.27 (4H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.91-7.02 (3H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.42-7.55 (4H, m).

実施例 1-7

20 1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.07-2.19 (4H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.51-3.56 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.92-7.03 (3H, m), 7.68-7.96 (5H, m).

25 実施例 1-8

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-ベンジルオキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

30 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.98-2.08 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.13 (1H, s), 5.15 (1H, s), 6.96-7.18 (7H, m), 7.33-7.46

(6H, m).

実施例 1-9

1 - (ジフェニルメチル) - 4 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペ
5 リジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 437 (M+H)

保持時間：3.34分

10

実施例 1-10

4 - [3 - (ベンジロキシ) フェニル] - 1 - (2-メトキシフェニル) ピペリジ
ン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

15

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 399 (M+H)

保持時間：3.74分

実施例 2

20 1 - (2-ヒドロキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4
-カルボニトリルの合成

2-アミノフェノール (2.00 g, 18.3 mmol) とトリエチルアミン (3.32 ml, 23
.8 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 100 ml) 溶液にトリメチルシリ
ルクロライド (2.79 ml, 22.0 mmol) を氷冷下加えた後室温まで昇温し2時間攪拌
25 した。水を加えて反応を終了させた後、ジエチルエーテルを用いて抽出し、有機層
を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶
媒を留去し、反応混合物を3.31 g得た。

一方4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-メトキシフェ
ニル) プタニトリル (400 mg, 1.70 mmol) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に無
30 水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.629 ml, 3.74 mmol) およびトリエチルアミ

ン (0.521 ml, 3.74 mmol) を -30~ -20°C 下順次加えそのまま15分間攪拌した後、 -30~ -20°C 下、上記で得られた反応混合物3.31 gのうち400 mgとトリエチルアニリン (0.616 ml, 4.42 mmol) を加えて室温までゆっくり昇温し1時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、ジエチルエーテルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下留去し、反応混合物を625 mg得た。次いで、得られた反応混合物をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させテトラブチルアンモニウムフルオライド (943 mg, 3.61 mmol) を室温下加えそのまま3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で1回、飽和重曹水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。ジエチルエーテルより晶析し表題化合物255 mgを淡茶色粉末として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 309.6 (M+H)

15 保持時間：2.92分

実施例 3

1-(2-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

20 1-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (155 mg, 0.503 mmol) と炭酸カリウム (209 mg, 1.51 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) 懸濁液にベンジルプロマイド (0.078 ml, 0.654 mmol) を室温下加えた後そのまま4時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物184 gをアモルファスとして得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.09-2.25 (4H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.92-7.13 (7H, m), 7.29-7.49 (6H, m).

30 実施例 4

1 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 4 - (3 - メトキシフェニル)
ピペリジン - 4 - カルボニトリル

水素化ナトリウム (31.2 mg, 0.779 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (D
MF, 20 ml) 懸濁液に 1 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (3 - メトキシフェ
ニル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (200 mg, 0.649 mmol) を室温下加えた後
、2 - プロモエチルメチルエーテル (0.073 ml, 0.779 mmol) を加え、そのまま4
時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチル
により抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水で2回、飽和重曹水で1回洗浄した
。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリ
10 カゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物221 mgを無色油状物として得
た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 367.3 (M+H)

保持時間 : 3.01分

15

実施例 5

4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニトリルの合成

1 - ベンズヒドリル - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニ
トリル (34.3 mg, 0.090 mmol)、酢酸 (0.005 ml, 0.090 mmol) と 10% 水酸化パラジ
20 ウム (3.4 mg) のメタノール (20 ml) 懸濁液を水素雰囲気下3時間攪拌した。セラ
イトイろ過したのち溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのち酢酸
エチルにより抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で1回洗浄した。無水硫酸マ
グネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。分取TLCを用いて精
製し表題化合物12.9 mgを油状物として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) : 1.86-2.06 (4H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m),
3.77 (3H, s), 6.92-6.96 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m).

実施例 6 - 1

30 1 - (3 - ピリジル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニ
トリルの合成

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($Pd_2(dba)_3$, 14.0 mg, 10 mol %)と2, 2' -ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1' -ビナフチル(BINAP, 17.0 mg, 20 mol%)のテトラヒドロフラン(THF, 100 ml)溶液に3-ヨードピリジン(34 mg, 0.166 mmol)、4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル(30 mg, 0.139 mmol)、ナトリウムtert-ブートキシド(47 mg, 0.417 mol)を室温下加えた後、5時間加熱還流した。飽和食塩水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち減圧留去した。分取TLCを用いて精製し、表題化合物28.0 mgを油状物として得た。

10 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 294.1 (M+H)

保持時間：2.96分

実施例6-2

15 1-(4-ピリジル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

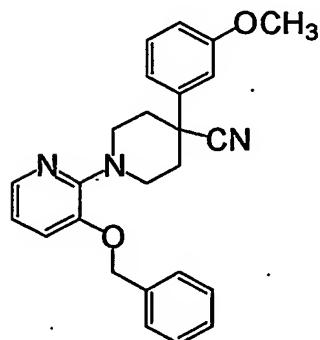
実施例6-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 294.1 (M+H)

20 保持時間：2.86分

実施例6-3



1-[3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル]-4-(3-メトキシフェニ

ル) ピペリジン-4-カルボニトリル

3-(ベンジルオキシ)-2-ブロモピリジンの合成

2-ブロモ-3-ピリジノール(1.74 g, 10.0 mmol)と炭酸カリウム(4.15 g, 30.0 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF, 150 ml)溶液にベンジルブロマイド(1.49 ml, 12.5 mmol)を室温下加えて55 °Cまで昇温したのち3時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を 2.61 g 油状物として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ δ(DMSO-d₆) : 7.33-7.49 (6H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.95-7.98 (1H, m)

得られた3-(ベンジルオキシ)-2-ブロモピリジンを用いて実施例6-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

15 m/z 400.3 (M+H)

保持時間：3.17 分

実施例6-4

1-[3-(メトキシ)ピリジン-2-イル]-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例6-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 324.1 (M+H)

保持時間：2.48 分

25

実施例6-5

1-[2-メトキシ-5-フルオロフェニル]-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例6-1と同様にして表題化合物を合成した。

30 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 340.9 (M+H)

保持時間：3.76 分

実施例 6-6

5 1-[2-ベンジルオキシ-5-フルオロフェニル]-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

2-ブロモ-4-フルオロフェノールを用いて実施例 6-3 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.10-2.24 (4H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.06-3.65 (2H, m)

10 , 5.09 (2H, s), 6.74-7.13 (6H, m), 7.30-7.47 (6H, m).

実施例 7-1

4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボニトリル

15 水素化ナトリウム (18.5 mg, 0.555 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 15 ml) 懸濁液に 4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (20.0 mg, 0.462 mmol) を室温下加えた後、2-ブロモピリミジン (88.2 mg, 0.555 mmol) を室温下加えそのまま一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥 20 、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。分取用TLCにより精製して表題化合物55.8 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 295.3 (M+H)

保持時間：3.42分

25

実施例 7-2

1-(1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

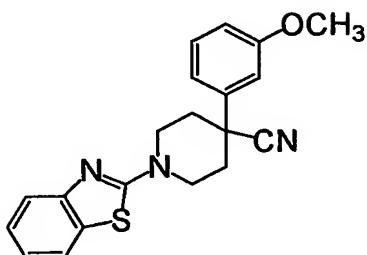
実施例 7-1 と同様にして表題化合物を合成した。

30 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 334.5 (M+H)

保持時間：3.51分

実施例 7-3



1 - (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例 7-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

10 m/z 350.4 (M+H)

保持時間：3.53分

実施例 8

4 - (3-メトキシフェニル) - 1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリ

15 ジン-4-カルボニトリル

4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル (250 mg, 1.16 mmol) とトリエチルアミン (0.243 ml, 17.4 mmol) のジクロロメタン (CH_2Cl_2 , 15 ml) 溶液に 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (322 mg, 1.39 mmol) を氷冷下加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。更に 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (322 mg, 1.39 mmol) を氷冷下加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物315 mgを無色油状物として得た。

25 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 299.2 (M+H)

保持時間：3.67分

実施例 9

1-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

5 4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (1.00 g, 4.6
2 mmol) と炭酸カリウム (1.92 g, 13.9 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド
(DMF, 20 ml) 溶液にベンジルプロマイド (0.665 ml, 5.09 mmol) を室温下加え
てそのままの温度で一晩攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルによ
り抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過し
10 たのち、減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物
を 1.21 g 無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.97-2.11 (4H, m), 2.27-2.35 (2H, m), 2.91-2.95 (2H, m),
3.55 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.90-6.94 (1H, m), 7.02-7.04 (1H, m), 7.08-7.
11 (1H, m), 7.24-7.37 (6H, m).

15

実施例 10-1

1-(3-メトキシフェニル)-4-フェニルシクロヘキサンカルボニトリル

水素化ナトリウム (100 mg, 2.62 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 50 ml)
20) 懸濁液に [3-クロロ-1-(2-クロロエチル)プロピル] ベンゼン (400mg,
1.31mmol) と (3-メトキシフェニル)アセトニトリル (0.182 ml, 1.28 mmol) のジ
メチルスルホキシド (DMSO, 5 ml) 溶液を室温下加えそのまま一晩攪拌した。飽和
塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、
有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で1回、飽和重曹水で1回洗浄した。無水硫酸
マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。分取用TLCによ
り精製して表題化合物305 mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.77-2.20 (8H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 3.77 (3H, s), 6.9
2-6.97 (1H, m), 7.07-7.39 (8H, m).

実施例 10-2

30 1-フェニル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの

合成

参考例 1 1 の化合物を用い、実施例 1 0 - 1 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.21-2.25 (4H, m), 3.19-3.28 (2H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.86-6.94 (2H, m), 6.98-7.02 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.26-7.37 (3H, m).

実施例 1 0 - 3

1 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 -

カルボニトリルの合成

参考例 4 の化合物を用い、実施例 1 0 - 1 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.16-2.20 (4H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.79 (6H, m), 6.87-7.02 (5H, m), 7.08-7.17 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m).

15 実施例 1 0 - 4

1 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) アゼパン - 4 - カルボニトリル

参考例 1 0 の化合物を用い、実施例 1 0 - 1 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.15-2.60 (6H, m), 3.21-3.62 (4H, m), 3.83 (6H, s), 6.83-7.03 (5H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.28-7.34.

実施例 1 0 - 5

1 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - ナフチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリルの合成

参考例 4 の化合物を用い、実施例 1 0 - 1 と同様に合成を行った。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 343.2 (M+H)

保持時間：3.32 分

実施例 10-6

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-フェノキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

参考例4の化合物を用い、実施例10-1と同様に合成を行った。

5 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 385.5 (M+H)

保持時間：3.65 分

実施例 10-7

10 4-(3-プロモフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

参考例4の化合物を用い、実施例10-1と同様に合成を行った。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 371.2 (M+H)

15 保持時間：3.42 分

実施例 10-8

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メチルフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

20 参考例4の化合物を用い、実施例10-1と同様に合成を行った。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 307.3 (M+H)

保持時間：3.21 分

25 **実施例 10-9**

4-ビフェニル-3-イル-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

4-(3-プロモフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (28 mg, 0.075 mmol)、フェニルボロン酸 (11 mg, 0.09 mmol)

30 、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (231 mg, 25 mol%) および炭酸セ

シウム (74.0 mg, 25mol%) の 1, 4-ジオキサン (DMF, 1.5 ml) 懸濁液を 10 時間加熱還流した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 114 mg
5 を黄色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 369.2 (M+H)

保持時間 : 3.61 分

10 実施例 1 1 - 1

メチル 1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボキシレート

1-(2-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル (1.00g, 3.24 mmol) の 48% 臭化水素水溶液 (20 ml) 懸濁液を 12 時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去し析出した固体物を酢酸エチルで洗浄した。得られた反応混合物を N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 20 ml) に溶解し、ヨードメタン (0.666 ml, 10.7 mmol) と炭酸カリウム (5.38 g, 38.9 mmol) を室温下加えた。55 °Cまで昇温したのち 4 時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を 990 mg 無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.96-2.02 (2H, m), 2.62-2.69 (6H, m), 3.60 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.84-6.98 (7H, m), 7.26-7.31 (1H, m).

25 実施例 1 1 - 2

メチル 4-(3-メトキシフェニル)-1-(3-メトキシピリジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート

実施例 1 1 - 1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

30 m/z 357.2 (M+H)

保持時間：2.76分

実施例 1 1 - 3

メチル 4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-

5 4-カルボキシレート

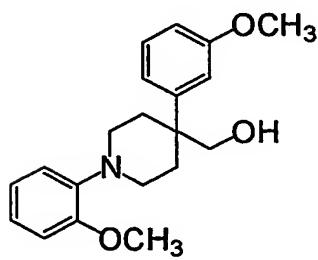
4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボニトリル (70 mg, 0.238 mmol) を12N 塩酸水溶液 (5 ml) に加え、この懸濁液を12時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去し、析出した固体物を酢酸エチルで洗浄した。得られた反応混合物をN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) に溶解し、ヨードメタン (0.0593 ml, 0.952 mmol) と炭酸カリウム (263 mg, 1.90 mmol) を室温下加えた。35 °Cまで昇温したのち4時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、溶媒を減圧留去し、分取用TLCにより精製した。表題化合物を 30.4 mg 無色油状物として得た。

10 15 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 328.3 (M+H)

保持時間：3.24分

実施例 1 2



20 [1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メタノール

水素化リチウムアルミニウム (51.4 mg, 1.35 mol) のテトラヒドロフラン (THF, 30 ml) 懸濁液に室温下メチル 1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート (500 mg, 1.35 mol) のテトラヒドロフラン (THF, 10 ml) 溶液を氷冷下ゆっくり加えた後、室温まで昇温し一

晩攪拌した。氷冷下14.5N-アンモニア水(0.200 ml)を加えて反応を終了させた後、析出する塩をセライトで濾別した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を 388 mg 無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

5 m/z 328.3 (M+H)

保持時間：2.38分

実施例 1 3

[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-

10 -イル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-
15 イル]メタノール (88.0 mg, 0.269 mmol) のピリジン溶液 (10 ml) にパラ
トルエンスルホニルクロライド (56.4 mg, 0.296 mmol) を室温下加えて50°Cまで
昇温し4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルにより抽出し、有機
層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾
燥、ろ過したのち、溶媒を減圧留去した。分取用TLCにより精製し、表題化合物を
33.3 mg 無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 482.4 (M+H)

20 保持時間：3.11分

実施例 1 4

[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-

-イル]アセトニトリル

25 [1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-
15 イル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (33.3 mg, 0.0690 mmol) と
シアノ化カリウム (9.00 mg, 0.138 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 10 ml
30) 懸濁液を80°Cまで昇温し4時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸
エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾
燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。分取用TLCにより精製して表題化合物2

0.1 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 337.6 (M+H)

保持時間：3.07分

5

実施例 15

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

メチル 1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリ

10 ジン-4-カルボキシレート (1.00 g, 4.62 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に
2 N 水酸化リチウム水溶液 (0.071 ml, 0.142 mmol) を室温下加えて4時間加熱還
流した。更に、2 N 水酸化リチウム水溶液 (0.149 ml, 0.284 mmol) を室温下加
えて4時間加熱還流した。溶媒を留去した後、1, 4-ジオキサン (1,4-dioxane,
3 ml) - 水 (2 ml) に反応混合物を懸濁させ更に5時間加熱還流した。飽和塩化ア
15 ノニウム水溶液を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を
飽和塩化アンモニウム水溶液で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、
ろ過したのち、減圧留去した。酢酸エチル-ヘキサン混合液より晶析し、表題化合
物を 35.2 mg 白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 342.3 (M+H)

保持時間：2.37分

実施例 16

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (150 mg, 0.439 mmol) のジクロロメタン (CH_2Cl_2 , 10 ml) 溶液に

オキサリルクロライド (0.0867 ml, 0.967 mmol) を室温下加えた後、N, N-ジ
メチルホルムアミド (DMF, 1滴) を加えそのままの温度で4時間攪拌した。氷冷下

30 14.5N アンモニア水 (5.00 ml) を加えて反応を終了させた後、室温まで昇温し1時

間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。ジエチルエーテルより晶析し、表題化合物を 96.8 mg 白色結晶として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.88-1.95 (2H, m), 2.50-2.56 (2H, m), 2.71-2.78 (2H, m), 3.17-3.21 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.78-7.00 (8H, m), 7.17 (1H, brd), 7.25 (1H, t, J = 8.04).

実施例 17

1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン-4-カルボニトリル

4 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

1 - (ジフェニルメチル) - 4 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン-4-カルボニトリル (24.2mg, 0.554 mmol) のエタノール(7 ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素(48 mg)、ギ酸アンモニウム(242 mg) を加え加熱還流下2時間半攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物94mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 271 (M+H)

保持時間：2.80分 (1%-99%)

1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例 6-1 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR δ (CDCl₃) 2.19-2.24 (2H, m), 2.31-2.39 (2H, m), 3.09-3.15 (2H, m), 3.60-3.63 (2H, m), 3.89 (3H, s), 6.89-6.91 (1H, m), 6.94-6.98 (1H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.21-7.24 (1H, m), 7.41-7.55 (3H, m).

実施例 18

30 1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-ニトロフェニル) ピペリジン-4 -

カルボニトリルの合成 - - -

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-ニトロフェニル)プロパンニトリル

水素化ナトリウム(617 mg, 14.16 mmol)のジメチルホルムアミド(16 ml)懸濁液に、3-ニトロフェニルアセトニトリル(1.15 g, 7.09 mmol)、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(3.24 g, 15.5mmol)のジメチルホルムアミド(5 ml)溶液を10°C以下で加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニア水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた油状物にメタノール(15 ml)を加えた後、p-トルエンスルホン酸一水和物(90.7 mg)を加え室温で3時間半攪拌した。反応液に水を加え減圧濃縮した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物740mgを黄色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 251 (M+H)

保持時間：2.09分

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例1-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 338 (M+H)

保持時間：3.26分

25

実施例19

4-(3-アミノフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル(400 mg, 1.185 mmol)のメタノール(4 ml)一テトラヒドロフラン(4

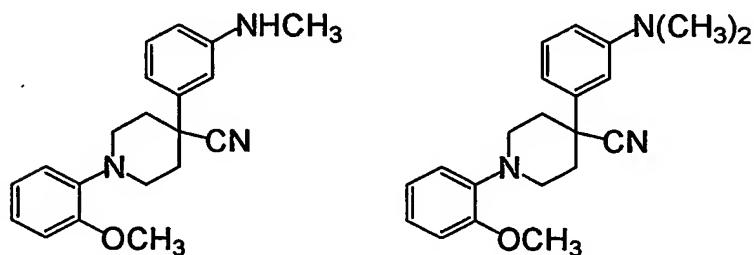
m1) 混合溶液に、10%パラジウム－炭素(40 mg)を加え、水素雰囲気下、3時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで晶析により精製し、表題化合物277mgを白色固体として得た。

5 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 308 (M+H)

保持時間：2.19分

実施例20



10

1-(2-メトキシフェニル)-4-[3-(メチルアミノ)フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル及び4-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

(4-(3-アミノフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル(50 mg, 0.162 mmol)の1, 2-ジクロロエタン(1.5 ml)溶液に、ホルマリン(30.5 mg, 0.356 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.03 mg, 0.486 mmol)を加え室温で17時間半攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-(2-メトキシフェニル)-4-[3-(メチルアミノ)フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル1.8 mg 及び4-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル2.3 mg をそれぞれ白色結晶として得た。

1-(2-メトキシフェニル)-4-[3-(メチルアミノ)フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 322 (M+H)

保持時間：2.38分

4-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4カルボニトリル

5 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 336 (M+H)

保持時間：2.51分

実施例 2 1 - 1

10 4-(3-クロロフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

水素化ナトリウム(126 mg, 2.88 mmol)のジメチルホルムアミド(8 ml)懸濁液に、3-クロロベンジルシアニド(200 mg, 1.31 mmol)、N,N'-ビス(2-クロロエチル)-2-メトキシアニリン(326 mg, 1.32 mmol)のジメチルホルムアミド(4 ml)溶液を10°C以下で加え、室温で57時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物41mgを黄色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析
m/z 327 (M+H)

保持時間：3.38分

実施例 2 1 - 2

25 4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 2 1 - 1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 353 (M+H)

保持時間：3.24分

実施例 21-3

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-チエニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 21-1 と同様にして表題化合物を合成した。

5 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 299 (M+H)

保持時間：2.96分

実施例 21-4

10 1-(2-メトキシフェニル)-4-(2-チエニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 21-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 299 (M+H)

15 保持時間：3.24分

実施例 22

4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

20 4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (280 mg, 0.702 mmol) のメタノール (4ml) - テトラヒドロフラン (0.8 ml) 混合溶液に、パラジウム-炭素 (28 mg) を加え、水素雰囲気下、40°Cで8時間半攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物192mgを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 309 (M+H)

保持時間：2.71分

30 実施例 23-1

4-(3-エトキシフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル(35 mg, 0.113 mmol)のジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、

5 ヨードエタン(0.009 ml, 0.113 mmol)、炭酸カリウム(47 mg, 0.340 mmol)を加え50度で4時間半攪拌した。途中、ヨードエタン(0.003 ml, 0.037 mmol)、炭酸カリウム(15 mg, 0.108 mmol)を加えた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した後、減圧下溶媒を留去した。薄層クロマトグラフィーにより精製し、晶析を行うことで表題

10 化合物18mgを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 337 (M+H)

保持時間：3.34分

15 実施例23-2

4-(3-イソプロポキシフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例23-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

20 m/z 351 (M+H)

保持時間：3.49分

実施例24

4-(3-フルオロフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボニトリルの合成

1-(ジフェニルメチル)-4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例1-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

30 m/z 371 (M+H)

保持時間：3.13分

4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例17と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

5 m/z 205 (M+H)

保持時間：2.46分(1-99)

4-(3-フルオロフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボニトリル

実施例6-1と同様にして表題化合物を合成した。

10 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 283 (M+H)

保持時間：3.44分

実施例25

15 1-(5-プロモピリミジン-2-イル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボニトリル (80 mg, 0.271 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (48 mg, 0.271 mmol) を0度で加え室温で6時間攪拌した。途中 20 N-プロモスクシンイミド (5 mg, 0.028 mmol) を追加した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物91 mgを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

25 m/z 372.9 (M+H)

保持時間：4.24分

実施例26-1

1-ベンゾイル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

30 の合成

4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル(100 mg, 0.46 mmol)のジクロロメタン(2 ml)溶液にトリエチルアミン(0.064 ml, 0.46 mmol)、ベンゾイルクロライド(0.053 ml, 0.46 mmol)を0°Cで加え室温で2時間半攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し表題化合物133 mgを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 321 (M+H)

10 保持時間：3.36分

実施例 26-2

1-アセチル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

15 実施例 26-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 259 (M+H)

保持時間：2.82分

20 実施例 27

4-(3-メトキシフェニル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル(100 mg, 0.46 mmol)のジクロロメタン(2 ml)溶液にトリエチルアミン(0.064 ml, 0.46 mmol)、p-トルエンスルホニルクロライド(88.0 mg, 0.46 mmol)を0°Cで加え室温で16時間半攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を151 mgを灰色固体として得た。

30 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 371 (M+H)

保持時間 : 2.82

実施例 28

5 1-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル(80 mg, 0.37 mmol)のジクロロエタン(2 ml)溶液にシクロヘキサン(0.057 ml, 0.55 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(156 mg, 0.738 mmol)を加え室温で15時間10 搅拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し表題化合物102 mgを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 299 (M+H)

15 保持時間 : 2.76分

実施例 29

エチル { [1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル] メチル} カルバメートの合成

20 { [1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル] メチル} アミン(100 mg, 0.306 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液にトリエチルアミン(0.042 ml, 0.306 mmol)、エチルクロロホルメート(0.03ml, 0.306 mmol)を0°Cで加え室温で16時間半搅拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 82 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 399 (M+H)

保持時間 : 2.42分

実施例 30-1

N-[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチルベンズアミドの合成

{[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}アミン(100 mg, 0.306 mmol)のジクロロメタン(2 ml)溶液にトリエチルアミン(0.042 ml, 0.306 mmol)、ベンゾイルクロライド(0.355 ml, 0.306 mmol)を0°Cで加え室温で3時間半攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物119 mgを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 431 (M+H)

保持時間：2.57分

15 実施例 30-2

N-[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチルプロパンアミドの合成

実施例 30-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

20 m/z 383 (M+H)

保持時間：2.34分

実施例 31

N-ベンジル-1-[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メタンアミンの合成

{[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}アミン(100 mg, 0.306 mmol)のジクロロエタン(2 ml)溶液に、ベンズアルデヒド(0.031 ml, 0.306 mol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(97 mg, 0.459 mmol)、酢酸(0.017 ml, 0.306 mmol)を加え室温で16時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した

後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 84 mgを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

5 m/z 417 (M+H)

保持時間：2.30分

実施例 3 2-1

1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) - 4 - [(メチルチオ) メチル] ピペリジンの合成

[1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチルメタンスルホネート

[1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メタノール (300 mg, 0.916 mmol) のジクロロメタン溶液に、0°Cでトリエチルアミン(0.151 ml, 1.09 mol)、メタンスルホニルクロライド(0.085 ml, 1.09 mmol) を加え室温で2時間半攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、表題化合物326 mgを黄色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

20 m/z 406 (M+H)

保持時間：2.44分

1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) - 4 - [(メチルチオ) メチル] ピペリジン

[1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチルメタンスルホネートの合成 (50 mg, 0.123 mmol) のジメチルホルムアミド(1 ml) 溶液に、ナトリウムチオメトキシド(9 mg, 0.123 mmol) を加え室温で7時間半攪拌した。途中、ナトリウムチオメトキシドを適量加えた。反応液を飽和塩化アンモニア水に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物10mg

を無色油状物として得た。-

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 358 (M+H)

保持時間：3.24分

5

実施例 3 2 - 2

1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) - 4 - [(フェニルチオ) メチル] ピペリジンの合成

実施例 3 2 - 1 と同様にして表題化合物を合成した。

10 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 420 (M+H)

保持時間：3.72分

実施例 3 3

15 4 - (メトキシメチル) - 1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジンの合成

[1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル] メタノール (50 mg, 0.152 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (7 mg, 0.152 mmol) を加え室温で15分攪拌した後、ヨウ化メチル (0.009 ml, 0.152 mmol) を加え室温で 21 時間攪拌した。途中ヨウ化メチル (0.009 ml, 0.152 mmol) を加えた。反応液を飽和塩化アンモニア水に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物10mg を無色油状物として得た。

20 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 342 (M+H)

保持時間：2.53分

実施例 3 4

30 1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) - 4 - (フェノキ

シメチル) ピペリジンの合成

フェノール (13 mg, 0.135 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6 mg, 0.135 mmol) を0度で加え室温で15分攪拌した。次いで [1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル] メチルメタンスルホネート (50 mg, 0.126 mmol) のジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液を0度で加え室温で25時間攪拌した。途中、フェノール (13 mg, 0.135 mmol)、水素化ナトリウム (6 mg, 0.135 mmol) のジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液を加えた。反応液を飽和塩化アンモニア水に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物9.3mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 404 (M+H)

保持時間：3.51分

15

実施例35-1

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-4-ビニルピペリジンの合成

メチルトリフェニルホスホニウムプロマイド (219 mg, 0.614 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、0度でナトリウム ビス(トリメチルシリル)アミドの1M テトラヒドロフラン溶液 (0.614 ml, 0.614 mmol) を加え室温で1時間攪拌した。続いて反応液を氷冷した後、1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボアルデヒド (100 mg, 0.307 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニア水に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物65mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

30 m/z 324 (M+H)

保持時間：2.67分

実施例 35-2

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-4-(2-フェニルビニル)ピペリジンの合成

実施例 35-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 400 (M+H)

保持時間：3.09分

10

実施例 35-3

4-(2-クロロビニル)-1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジンの合成

実施例 35-1と同様にして表題化合物を合成した。

15 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 358 (M+H)

保持時間：2.82分

実施例 36

20 [1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル] (フェニル)メタノンの合成

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸のジクロロメタン(20 ml)溶液に、ジメチルホルムアミド(1滴)、オキサリルクロライド(0.523 ml, 5.84 mmol)を0度で加え室温で4時間攪拌した。

25 途中、ジメチルホルムアミド(0.02 ml)、オキサリルクロライド(0.13 ml, 1.45 mmol)を追加した。反応液を濃縮し、トルエンを用いて共沸した。得られた残渣(100 mg, 0.252 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液に、-78度で0.94Mのフェニルリチウムシクロヘキサン-ジエチルエーテル溶液(0.6 ml, 0.564 mmol)を加え、-78度で1時間攪拌した後徐々に昇温し、室温で26時間攪拌した。反応液を飽和塩化ア30 ノモニア水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無

水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び晶析により精製し、表題化合物27mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

5 m/z 402 (M+H)

保持時間：2.99分

実施例 3 7

1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) - 4 - { [(4-

10 メチルフェニル) スルホニル] メチル} ピペリジンの合成

[1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン-
4-イル] メチルメタンスルホネート (103 mg, 0.253 mmol) のジメチルホルム
アミド(2 ml)溶液に、4-トルエンスルフィン酸ナトリウム (58.6 mg, 0.328 mmol)
を加え室温で2時間、60度で7時間半攪拌した。途中4-トルエンスルフィン酸ナ
15 トリウム (16 mg, 0.089 mmol)を加えた。反応液を飽和塩化アンモニア水に注ぎ、
酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム
で乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィーにより精製し、表題化合物83mgを淡黄色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

20 m/z 466 (M+H)

保持時間：3.47分

実施例 3 8

[1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-

25 -イル] メチルベンジルカルバメートの合成

[1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン-
4-イル] メタノール (55 mg, 0.167 mmol) のテトラヒドロフラン(1 ml)溶液に
、ベンジルイソシアネート (0.044 ml, 0.334 mmol)を加え75度で12時間攪拌した。
途中ベンジルイソシアネート (0.027 ml, 0.218 mmol)を2度追加した。反応液を飽
30 和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水

硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物63mgを淡黄色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 461 (M+H)

5 保持時間：2.84分

実施例39

2-[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

{[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}アミン(50 mg, 0.153 mmol)のアセトニトリル(1 ml)一水(1 ml)混合溶液に、N-カルボエトキシフタルイミド(33 mg, 0.153 mmol)を加え室温で26時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物26mgを淡黄色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 457 (M+H)

保持時間：2.78分

20

実施例40

4-エチル-1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジンの合成

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-4-ビニルピペリジン(38 mg, 0.117 mmol)のメタノール(1 ml)混合溶液に、10%パラジウム-炭素(10 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物37mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

30 m/z 326 (M+H)

保持時間：2.71分

実施例4-1

4-エチニル-1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジンの合成

4-(2-クロロビニル)-1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン(100 mg, 0.28 mmol)のトルエン(2 ml)溶液に、0度でカリウム-t-ブトキシド(32 mg, 0.28 mmol)を加え110度で8時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニア水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物54mgを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 322 (M+H)

保持時間：2.73分

実施例4-2-1

4-(3-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミド 塩酸塩の合成

a) 4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボニルクロリド 塩酸塩

窒素雰囲気下、0°Cにおいて4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボン酸(1.0g, 3.19mmol)のジクロロメタン(20ml)溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(2滴)、塩化オキサリル(573 μl, 6.38 mmol)を加え、室温に昇温した。4時間後、反応液を減圧濃縮し、トルエンを加えて数回共沸操作を繰り返し、これを減圧乾燥し表題化合物1.13gを白色固体として得た。

b) 4-(3-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミド

30 窒素雰囲気下、室温において4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-

2-イルピペリジン-4-カルボニルクロリド 塩酸塩(50mg, 0.151mmol)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、ジメチルアミン・塩酸塩(14.7mg, 0.181mmol)、トリエチルアミン(84 μ l, 0.604mmol)を加えた。終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、反応物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物44.8mgを無色オイルとして得た。

c) 4-(3-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミド 塩酸塩

10 窒素雰囲気下、室温において4-(3-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミド(44.8mg, 0.132mmol)の酢酸エチル(1.0ml)溶液に、1M-塩酸・ジエチルエーテル(158 μ l, 0.158mmol)を加えた。1時間後、反応液にジエチルエーテル(3.0ml)を加え、これを減圧濾過することにより表題化合物38.2mgを白色固体として得た。

15 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 341.2 (M+H)

保持時間：2.67分

実施例4 2-2

20 N-(3-ベンゾイルフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミド 塩酸塩の合成

実施例4 2-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 493.3 (M+H)

25 保持時間：3.51分

実施例4 2-3

N-エチル-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミド 塩酸塩の合成

30 実施例4 2-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフイー／質量分析

m/z 341.2 (M+H)

保持時間：2.55分

5 実施例4 3-1

4-(3-メトキシフェニル)-N-メチル-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミドの合成

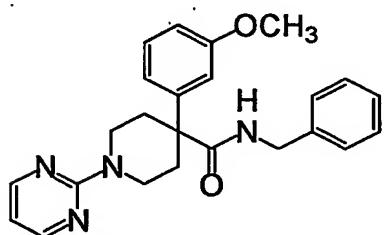
実施例4 2-1のa), b)と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフイー／質量分析

10 m/z 327.2 (M+H)

保持時間：2.80分

実施例4 3-2



15 N-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミドの合成

実施例4 3-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフイー／質量分析

m/z 403.4 (M+H)

20 保持時間：3.36分

実施例4 3-3

N-(ジフェニルメチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミドの合成

25 実施例4 3-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフイー／質量分析

m/z 479.3 (M+H)

保持時間：3.84分

実施例4 3-4

- 5 N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミドの合成

実施例4 3-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 501.2 (M+H)

- 10 保持時間：4.40分

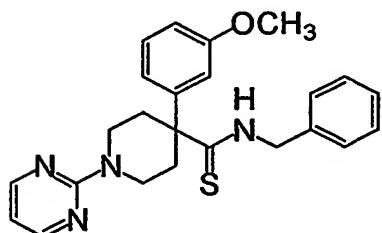
実施例4 3-5

- 4-(3-メトキシフェニル)-N-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミドの合成

- 15 実施例4 3-1と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.86(2H, m), 2.61(2H, m), 3.00(4H, m), 3.23(2H, m), 3.70(4H, m), 3.73(3H, s), 4.40(2H, m), 6.59(1H, dd, J=4.6, 4.6Hz), 6.81(1H, m), 6.83(2H, d, J=9.0Hz), 6.96(1H, m), 7.01(1H, d, J=8.0Hz), 7.27(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.37(2H, d, J=9.0Hz), 8.33(2H, d, J=4.6Hz), 9.14(1H, s).

実施例4 4



N-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリ

- 25 ジン-4-カルボチオアミドの合成

N-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペ

100

リジン-4-カルボアミド (12.0 mg, 0.0298 mmol) のトルエン (0.200 ml) 溶液に室温にて、ローソン試薬 (58.4 mg, 0.144 mmol) を加え、60°Cにて9時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、薄層クロマトグラフィーにて精製することにより、表題化合物6.88 mgを白色結晶として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) : 2.32-2.44 (2H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.32-4.45 (2H, m), 4.74-4.77 (2H, m), 6.44 (1H, t, J = 4.7 Hz), 6.82-6.87 (1H, m), 6.97-7.05 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.28 (2H, d, J = 4.7 Hz).

10 実施例 4-5-1

4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イル-N-キノリン-5-イルピペリジン-4-カルボキシアミド 塩酸塩の合成

a) 4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イル-N-キノリン-5-イルピペリジン-4-カルボキシアミド

15 窒素雰囲気下、室温において実施例4-2-1のa)で得た4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボニルクロリド 塩酸塩 (50mg, 0.151mmol)をジクロロメタン (1ml)に溶解し、5-アミノキノリン (26.0mg, 0.181mmol)、トリエチルアミン ($84 \mu\text{l}$, 0.604mmol)を加えた。終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物46.0mgを無色オイルとして得た。

b) 4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イル-N-キノリン-5-イルピペリジン-4-カルボキシアミド 塩酸塩

25 実施例4-2-1のc)と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 440.4 (M+H)

保持時間：2.40分

実施例 4 5-2

4-(3-メトキシフェニル)-N-ピリジン-3-イル-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミド 塩酸塩の合成

実施例 4 5-1 と同様にして表題化合物を合成した。

5 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 390.2 (M+H)

保持時間：2.32 分

実施例 4 6

10 2-[4-(3-メトキシフェニル)-4-[4-フェニルピペラジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-1-イル ピリミジンの合成

窒素雰囲気下、室温において実施例 4 2-1 のa)で得た 4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボニルクロリド 塩酸塩(50mg, 0.151mmol)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、4-フェニルピペラジン(28.0ul, 0.181mmol)、トリエチルアミン(84μl, 0.604mmol)を加えた。終夜攪拌

15 した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、水で洗浄することにより、表題化合物50.3mgを白色固体として得た。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.85(2H, m), 2.27(2H, m), 2.83(4H, m), 3.25(2H, m), 3.40(4H, m), 3.72(3H, s), 4.47(2H, m), 6.58(1H, dd, J=4.8, 4.8Hz), 6.81(6H, m), 7.16(2H, m), 7.29(1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 8.33(2H, d, J=4.8Hz).

25 実施例 4 7

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシアミドの合成

窒素雰囲気下、室温において実施例 4 2-1 のa)で得た 4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボニルクロリド 塩酸塩

30 (50mg, 0.151mmol)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、(+/-)-endo-2-ノルボル

ニルアミン 塩酸塩 (27.0mg, 0.181mmol)、トリエチルアミン(84 μ l, 0.604mmol)を加えた。終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、ジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄することにより、表題化合物37.8mgを白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.99-1.33(7H, m), 1.76(3H, m), 2.07(1H, m), 2.28(1H, m), 2.58(2H, m), 3.13(2H, m), 3.72(3H, s), 3.86(1H, m), 4.36(2H, m), 6.57(1H, dd, J=4.5, 4.5Hz), 6.81(1H, m), 6.90(1H, m), 6.95(1H, d, J=7.8Hz), 7.23(1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 7.27(1H, d, J=6.6Hz), 8.32(2H, d, J=4.5Hz).

実施例4 8

3-(3-メトキシフェニル)-8-ピリミジン-2-イル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシアミドの合成
a) ジエチル cis-1-ベンジルピロリジン-2,5-ジカルボキシレート
ジエチル 2,5-ジプロモアジピン酸(10.0g, 0.0278mol)のベンゼン(30ml)溶液を還流した。加熱を停止してから、ベンジルアミン(10ml)を50分かけて滴下し、再び還流した。14時間後、反応溶液を減圧濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物1.42gを白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19(6H, t, J=7.1Hz), 2.06(4H, m), 3.42(2H, m), 3.94(2H, s), 4.01(2H, q, J=7.1Hz), 4.02(2H, q, J=7.1Hz), 7.20-7.35(5H, m).
b) (cis-1-ベンジルピロリジン-2,5-ジイル)ジメタノール
水素化リチウムアルミニウム(671mg, 0.0177mol)のテトラヒドロフラン(50ml)懸濁液に、0°Cにおいてジエチル cis-1-ベンジルピロリジン-2,5-ジカルボキシレート(3.6g, 0.0118mol)のテトラヒドロフラン(14ml)溶液を20分かけて滴下した後、室温下2時間攪拌した。水、2N-水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加え、終夜攪拌した。セライト濾過した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物2.55gを無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.82(4H, m), 2.07(2H, brs.), 3.03(2H, m), 3.37(2H, ddd, J=11.0, 3.5Hz), 3.41(2H, dd, J=11.0, 4.4Hz), 3.80(2H, s), 7.30(5H, m).

c) c i s - 1 - ベンジル - 2, 5 - ビス (クロロメチル) ピロリジン 塩酸塩
 (c i s - 1 - ベンジルピロリジン - 2, 5 - ジイル) ジメタノール(2.3mg, 5 0.0104mol) のクロロホルム(23ml) 溶液に、0°Cにおいて塩化チオニル(2.72g, 0.0229mol)をゆっくり滴下した後、30分間還流した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を 2 - プロパノール(25ml)で洗浄して表題化合物1.83gを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

10 m/z 258.0 (M+H)

保持時間：2.82 分

d) 8 - ベンジル - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボニトリル

55% - 水素化ナトリウム(42mg, 0.956mmol)のN, N - ジメチルホルムアミド(1.0ml)懸濁液に、0°Cにおいて c i s - 1 - ベンジル - 2, 5 - ビス (クロロメチル) ピロリジン 塩酸塩(100mg, 0.33mmol)、3 - メトキシフェニルアセトニトリル(45.4mg, 0.308mmol)のN, N - ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液をゆっくり滴下した後、更にN, N - ジメチルホルムアミド(1.0ml)で洗い込み、室温下1時間攪拌した。更に45°C下1時間攪拌した後、水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルにより抽出した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去了した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して粗精製物を得た。これを分取薄層クロマトグラフィーで精製して表題化合物10.8mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.86-2.36(8H, m), 3.28(2H, m), 3.51(2H, s), 2.82(3H, s), 25 6.78(1H, m), 7.02(2H, m), 7.16-7.49(6H, m).

e) 8 - ベンジル - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボニトリル

8 - ベンジル - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボニトリル(50.0mg, 0.150mmol)のジメチルスルホキシド(1ml)溶液に、室温において6N-水酸化カリウム水溶液(1ml)を滴下し、100°C下6時間攪拌

104

した。反応溶液を室温に降温し、水で希釈後、濃塩酸でpH=10とした。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、ヘキサンで洗浄することにより表題化合物29.9mgを淡黄色固体として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.84(6H, m), 2.86(2H, m), 3.11(2H, m), 3.44(2H, s), 3.71(3H, s), 6.76(1H, dd, $J=7.9, 2.0\text{Hz}$), 6.86(3H, m), 7.17(1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$), 7.21(1H, m), 7.29(5H, m).

f) 3-(3-メトキシフェニル)-8-ピリミジン-2-イル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシアミド

10 8-ベンジル-3-(3-メトキシフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシアミド(10.0mg, 0.0285mmol)のエタノール(0.5ml)溶液に、室温において10%一パラジウム炭素(2mg)、ギ酸アンモニウム(40mg)を加え、還流下1時間攪拌した。室温に降温した後、セライトろ過し、ろ液を減圧下溶媒留去した。濃縮残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)溶液に、室温において炭酸カリウム(7.9mg, 0.0571mmol)、2-クロロピリミジン(4.1mg, 0.0285mmol)を加え、70°C下2時間攪拌した。反応溶液に水を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。これを無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物3.4mgを白色固体として得た。

15 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00(2H, m), 2.14(2H, m), 2.31(2H, m), 2.80(2H, m), 3.75(3H, s), 4.81(2H, m), 6.44(1H, dd, $J=4.8, 4.8\text{Hz}$), 6.74(1H, m), 6.83(1H, m), 6.90(1H, m), 7.18(1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$), 8.26(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

25 実施例 4 9

メチル 8-(2-メトキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートの合成

a) ジエチル $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$ - 1-(2-メトキシフェニル) ピロリジン-2,5-ジカルボキシレート

30 ジエチル 2,5-ジプロモアジピン酸(8.0g, 0.0222mol)のトルエン(25ml)溶

105

液を80°Cに加熱し、加熱を停止してから2-メトキシアニリン(4.1g, 0.333mol)を40分かけて滴下し、再び100°C下11時間攪拌した。反応溶液を減圧濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物2.08gを白色固体として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.21(4H, m), 3.71(3H, s), 4.21(4H, m), 4.36(2H, m), 6.70(1H, m), 6.82(3H, m).

b) [c i s - 1 - (2-メトキシフェニル) ピロリジン-2, 5-ジイル]ジメタノール

実施例4 8 b)と同様にして表題化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01(4H, m), 3.08(2H, m), 3.38(4H, m), 3.41(2H, m), 6.96(1H, dd, $J=8.3, 1.3\text{Hz}$), 7.01(1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.3\text{Hz}$), 7.18(1H, m), 7.28(1H, dd, $J=7.7, 1.7\text{Hz}$).

c) c i s - 2, 5-ビス(クロロメチル)-1-(2-メトキシフェニル)ピロリジン 塩酸塩

15 実施例4 8 c)と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.86(2H, m), 2.07(2H, m), 3.39(2H, dd, $J=10.5, 8.5\text{Hz}$), 3.54(2H, dd, $J=10.5, 3.3\text{Hz}$), 3.68(2H, m), 3.80(3H, s), 6.86(1H, m), 6.96-7.11(3H, m).

d) c i s - 2, 5-ビス(クロロメチル)-1-(2-メトキシフェニル)ピロリジン

20

c i s - 2, 5-ビス(クロロメチル)-1-(2-メトキシフェニル)ピロリジン 塩酸塩(720mg, 2.32mmol)をジエチルエーテルに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を再度ジエチルエーテルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧下溶媒を留去し表題化合物25 614mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92(2H, m), 2.16(2H, m), 3.27(2H, dd, $J=10.5, 8.8\text{Hz}$), 3.51(2H, dd, $J=10.5, 3.3\text{Hz}$), 3.72(2H, m), 3.85(3H, s), 6.87(1H, ddd, $J=7.5, 7.5, 1.5\text{Hz}$), 6.90(1H, m), 7.00(1H, dd, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.13(1H, ddd, $J=8.2, 7.5, 1.5\text{Hz}$).

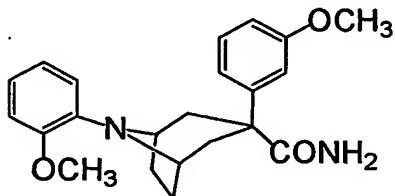
30 e) 8-(2-メトキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-8-アザビ

シクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニトリル

55% - 水素化ナトリウム(541mg, 0.0124mol)のN, N-ジメチルホルムアミド(16ml)懸濁液に、0°Cにおいてc i s - 2, 5-ビス(クロロメチル)-1-(2-メトキシフェニル)ピロリジン(810mg, 2.95mmol)、3-メトキシフェニルアセトニトリル(870mg, 5.91mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(14ml)溶液を15分かけて滴下した後、更にN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)で洗い込み、室温下2時間攪拌した。更に40°C下3時間攪拌した後、水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルにより抽出した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して粗精製物を得た。これをヘキサン/ジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物472mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.17(2H, m), 2.32(2H, m), 2.46-2.57(4H, m), 3.76(3H, s), 4.39(2H, m), 6.80(1H, m), 6.88(4H, m), 6.99(1H, dd, J=2.2, 2.2Hz), 7.08(1H, m), 7.26(1H, m).

f) 8-(2-メトキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシアミド



8-(2-メトキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニトリル(285mg, 0.818mmol)のジメチルスルホキシド(4ml)溶液に、室温において6N-水酸化カリウム水溶液(4ml)を滴下し、100°C下10時間攪拌した。反応溶液を0°Cに冷却した後、水(12ml)を加え30分攪拌した。これを減圧濾過して表題化合物295mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.73(2H, m), 1.94(4H, m), 2.89(2H, m), 3.69(3H, s), 3.72(3H, s), 4.24(2H, m), 6.67-6.86(7H, m), 6.92(1H, brs.), 7.15(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.34(1H, brs.).

g) メチル 8-(2-メトキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

8-(2-メトキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシアミド(345mg, 0.941mmol)に、室温において濃臭化水素酸(5.0ml)を加え、還流下14時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、臭化水素酸塩を得た。

5 臭化水素酸塩(470mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)溶液に、室温において炭酸セシウム(2.19g, 5.65mmol)、ヨウ化メチル(279μl, 3.77mmol)を加え、4.5時間攪拌した。炭酸セシウム(1.88mmol)、ヨウ化メチル(1.88mmol)を追加し、さらに14時間攪拌した。水を加えて反応を終了させ、酢酸エチルにより抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過し、減圧下溶媒を留去
10 した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物136mgを白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.81(2H, m), 1.92(2H, m), 2.34(2H, m), 2.97(2H, m), 3.66(3H, s), 3.77(3H, s), 3.83(3H, s), 4.29(2H, m), 6.74(1H, m), 6.82(4H, m), 6.88(1H, m), 6.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.17(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

15

実施例50

e n d o - 9-(2-メトキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸の合成

a) ジメチル cis-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-2, 6-ジカルボキシレート

2,6-ジプロモヘプタン酸ジメチルエステル(10.0g, 0.0289mol)のトルエン(30ml)溶液に、80°Cにおいて2-メトキシアニリン(5.34g, 0.0434mol)を滴下し、100°C下19時間攪拌した。室温に降温した後、セライト濾過した。ろ液を減圧下溶媒留去し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルで再結晶することにより表題化合物1.24gを白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.56(1H, m), 1.92(5H, m), 3.48(6H, s); 3.86(3H, s), 4.21(2H, m), 6.82(2H, m), 7.09(1H, m), 7.15(1H, dd, J=7.7, 1.8Hz).

b) [cis-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-2, 6-ジイル]ジメタノール

30

実施例4 8 b)と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57(1H, m), 1.68(2H, m), 1.95(3H, m), 2.90(2H, m), 3.01(2H, dd, J=10.6, 1.4Hz), 3.11(2H, m), 3.18(2H, m), 3.90(3H, s), 6.98(1H, d, J=8.2, 1.3Hz), 7.03(1H, ddd, J=7.7, 7.7, 1.3Hz), 7.23(1H, m), 7.33(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz).

c) c i s - 2, 6-ビス (クロロメチル) - 1 - (2-メトキシフェニル) ピペリジン

[c i s - 1 - (2-メトキシフェニル) ピペリジン-2, 6-ジイル]ジメタノール(980mg, 3.90mmol)のクロロホルム(10ml)溶液に、0°Cにおいて塩化チオニル(1.02g, 8.58mmol)を滴下し、室温下30分攪拌した。さらに還流下10分攪拌した後、減圧下溶媒留去した。濃縮残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。これを無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物805mgを淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.51(3H, m), 1.91(1H, m), 2.00(2H, m), 3.14(2H, dd, J=11.0, 7.0Hz), 3.19(2H, d, J=11.0, 2.9Hz), 3.42(2H, m), 3.82(3H, s), 6.89(2H, m), 7.22(2H, m).

d) e x o - 9 - (2-メトキシフェニル) - 3 - (3-メトキシフェニル) - 9 - アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボニトリルおよびe n d o - 9 - (2-メトキシフェニル) - 3 - (3-メトキシフェニル) - 9 - アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボニトリル

55%-水素化ナトリウム(254mg, 5.83mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(4.0ml)懸濁液に、c i s - 2, 6-ビス (クロロメチル) - 1 - (2-メトキシフェニル) ピペリジン(400mg, 1.39mmol)、3-メトキシフェニルアセトニトリル(409mg, 2.78mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)溶液を、0°Cにおいて滴下した。

N, N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)で洗いこみをし、室温下終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物218mg(exo体)を淡紅色油状物として、150mg(endo体)を淡黄色固体として得た。

- e x o - 9 - (2-メトキシフェニル) - 3 - (3-メトキシフェニル) - 9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボニトリル; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.69(1H, m), 1.86(2H, m), 2.06(2H, m), 2.20(1H, m), 2.34(2H, dd, $J=14.3, 2.6\text{Hz}$), 2.67(2H, dd, $J=14.3, 7.5\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 3.69(3H, s), 4.14(2H, m), 6.71-6.89(5H, m), 7.02(1H, dd, $J=2.1, 2.1\text{Hz}$), 7.09(1H, m), 7.22(1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$).
- e n d o - 9 - (2-メトキシフェニル) - 3 - (3-メトキシフェニル) - 9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボニトリル; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3). δ ; 1.36(2H, m), 1.68(1H, m), 1.90-2.13(5H, m), 2.74(2H, m), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 4.34(2H, m), 6.87(4H, m), 6.96(1H, m), 7.20(2H, m), 7.33(1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$).
- e) e n d o - 9 - (2-メトキシフェニル) - 3 - (3-メトキシフェニル) - 9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボキシアミド
実施例4 9 f) と同様にして表題化合物を合成した。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.46(3H, m), 1.82(2H, m), 1.95(1H, m), 2.45(4H, m), 3.53(3H, s), 3.63(3H, s), 3.99(2H, m), 6.59-6.74(5H, m), 6.82(1H, s), 6.89(1H, m), 6.94(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.05(1H, s), 7.10(1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$).
- f) メチル e n d o - 9 - (2-メトキシフェニル) - 3 - (3-メトキシフェニル) - 9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボキシレート
20 e n d o - 9 - (2-メトキシフェニル) - 3 - (3-メトキシフェニル) - 9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボキシアミド(150mg, 0.394mmol)に濃臭化水素酸水(3.0ml)を加え、3時間還流した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール/酢酸エチル/ジエチルエーテルで洗浄した。これをN, N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)に溶解し、室温においてヨウ化メチル($98\mu\text{l}$, 1.58mmol)、炭酸セシウム(1.03g, 3.15mmol)を加え、3日間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を終了させ、反応物を酢酸エチルにより抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物166mgを無色油状物として得た。
- 25 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.63(4H, m), 2.01(2H, m), 2.61(2H, dd, $J=14.3, 7.3\text{Hz}$), 2

110

.71(2H, dd, J=14.3, 2.7Hz), 3.63(3H, s), 3.64(3H, s), 3.70(3H, s), 4.11(2H, m), 6.65–6.83(5H, m), 6.94(1H, m), 7.00(1H, m), 7.13(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

g) endo-9-(2-メトキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-

5 9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

メチル endo-9-(2-メトキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート(150mg, 0.379mmol)のジメチルスルホキシド(2.0ml)溶液に、室温において6N-水酸化カリウム水溶液(1.0ml)を滴下し、100°C下1時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、水で希釈後、濃塩酸でpH=5とした。これを減圧濾取し、水で洗浄することにより表題化合物114mgを淡緑色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.51(3H, m), 1.85(3H, m), 2.41(2H, dd, J=14.3, 7.3Hz), 2.59(2H, m), 3.30(3H, s), 3.65(3H, s), 3.99(2H, m), 6.62–6.79(5H, m), 6.88(1H, m), 6.97(1H, m), 7.14(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 12.41(1H, brs.).

15

実施例 5 1

メチル 4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレートの合成

メチル 1-(ジフェニルメチル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-

-4-カルボキシレート(600mg, 1.44mmol)のメタノール(12ml)、テトラヒドロフ20 ラン(6.0ml)溶液に、室温において10%-パラジウム炭素(120mg)を加え、水素雰囲気下、5.5時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧下溶媒留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物351mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.83(2H, m), 2.50(2H, m), 2.78(2H, m), 3.03(2H, m), 3.66

25 (3H, s), 3.80(3H, s), 6.81(1H, m), 6.93(1H, m), 6.98(1H, m), 7.26(1H, dd, J=8.1Hz).

実施例 5 2

メチル {[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリ-

30 ジン-4-イル]メチル}カルバメートの合成

1 1 1

{[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}アミン(210mg, 0.643mmol)のジクロロメタン(8.0ml)溶液に、0°Cにおいてクロロギ酸メチル(55μl, 0.708mmol)、トリエチルアミン(108μl, 0.772mmol)を加え、室温下2時間攪拌した。反応溶液に水を加え反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。これを無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物222mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 2.07(2H, m), 2.26(2H, m), 2.92(2H, m), 3.22(2H, m), 3.41(2H, d, J=6.4Hz), 3.62(3H, s), 3.82(3H, s), 3.85(3H, s), 4.33(1H, m), 6.77-6.98(7H, m), 7.30(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

実施例 5 3

c i s - 1-(3-メトキシフェニル)-4-ピペリジン-1-イルシクロヘキサンカルボキシアミドの合成

15 実施例 4 9 f) と同様にして表題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.41(10H, m), 1.68(2H, m), 2.22(1H, m), 2.40(4H, m), 2.54(2H, m), 3.71(3H, s), 6.78(1H, dd, J=8.0, 2.4Hz), 6.85(1H, s), 6.89(1H, d, J=2.4Hz), 6.94(1H, d, J=8.0Hz), 7.20(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

20 実施例 5 4

4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-アミン

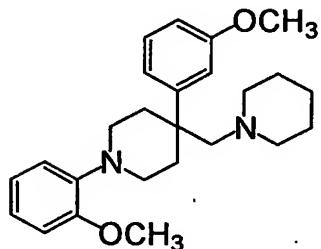
4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボン酸(200mg, 0.638mmol)のトルエン(4.0ml)溶液に、室温においてトリエチルアミン(98μl, 0.702mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(142μl, 0.657mmol)を滴下し、80°C下1.5時間攪拌した。トリエチルアミン(44μl, 0.319mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(28ul, 0.128mmol)を追加し、さらに1時間加熱攪拌した。反応溶液に20%-塩酸水(4.0ml)を加え、100°C下4時間攪拌した。室温に降温し、トルエンを減圧下留去し、得られた水層を水酸化ナトリウム水溶液でpH=8とした。析出した固体を減圧濾取した後、乾燥し粗精製物を得た。これをシリカゲルカラムクロマ

1 1 2

トグラフィーにより精製して表題化合物153mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.62(2H, m), 1.84(2H, m), 1.92(2H, s), 3.44(2H, m), 3.73(3H, s), 4.37(2H, m), 6.55(1H, dd, J=4.7, 4.7Hz), 6.76(1H, dd, J=8.0, 2.2Hz), 7.06(1H, d, J=8.0Hz), 7.09(1H, d, J=2.2Hz), 7.20(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 8.32(2H, d, J=4.7Hz).

実施例 5 5 - 1



1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) - 4 - (ピペリジン-1-イルメチル) ピペリジンの合成

[1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル]メタノール (100 mg, 0.305 mmol) のピリジン (10 ml) に溶液に、室温下 p-トルエンスルホニルクロライド (146 mg, 0.764 mmol) を加えた。50°Cまで昇温し3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し有機層を飽和塩化アンモニウム水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた反応混合物をピペリジン (5 ml) に溶解させ、2時間加熱還流した。ピペリジンを減圧下留去し、酢酸エチルにより抽出し有機層を水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を772.3mgで無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 395.3 (M+H)

保持時間 : 2.44 分

実施例 5 5 - 2

4 - {[1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピペリジ

ン-4-イル]メチル} モルホリン

実施例 55-1 と同様にしてピペリジンをモルホリンに変更し表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

5 m/z 397.5 (M+H)

保持時間：2.36 分

実施例 55-3

N-エチル-N- { [1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル} エタンアミン

10 実施例 55-1 と同様にしてピペリジンをジエチルアミンに変更し表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

15 m/z 383.2 (M+H)

保持時間：2.96 分

実施例 56

(6E)-3, 5-ジヒドロキシ-7-[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]ヘプト-6-エノイック酸

20 1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルバルデヒド

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (2.89 g, 8.96 mmol) のトルエン (20 ml) 溶液に氷冷下、ジイソブチル水素化アルミニウム (DIBAL) の1.01Mヘキサン溶液 (10.7 ml, 10.8 mmol) を加えた後室温まで昇温し4時間攪拌した。10%塩酸水を加えて反応を終了させた後、2N水酸化ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性にした。トルエンにより抽出し、有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液で1回、水で1回洗净した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物3.34 gを淡黄色色油状物として得た。

30 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) : 2.23-2.34 (2H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.81-2.90 (2H, m)

114

, 3.33-3.40 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.82-7.11 (7H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.14), 9.44 (1H, s).

メチル (6E)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-7-[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-

5 イル]-5-オキソヘプト-6-エノエート

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルバルデヒド (213 mg, 0.654 mmol) と参考文献 (J. Org. Chem., (1991), 56, 3744.) に準じて合成したメチル 3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-(ジメトキシホスホリル)-5-オキソヘキサノエート (250 mg, 0.654 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に氷冷下1Mナトリウムメトキシド (0.654 ml, 0.654 mmol) メタノール溶液をゆっくり滴下した後、室温まで昇温し一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物99.8 mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.24-2.30 (2H, m), 2.39-2.58 (4H, m), 2.69-2.86 (2H, m), 3.09-3.13 (4H, m), 3.66 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.59-4.62 (1H, m), 6.00 (1H, d, J = 16.3), 6.77-7.00 (7H, m), 7.28 (1H, t, J = 8.04).

20 メチル (6E)-3-ヒドロキシ-7-[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]-5-オキソヘプト-6-エノネート

メチル (6E)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-7-[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]-5-オキソヘプト-6-エノエート (99.0 mg, 0.170 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に氷冷下47%フッ化水素水溶液 (0.50 mmol) を滴下した後、室温まで昇温し2時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、飽和重曹水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物82.3 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

 m/z 468.1 ($M+H$)

保持時間：2.55 分

メチル (6 E) - 3, 5-ジヒドロキシ-7-[1-(2-メトキシフェニル)-4-

5 - (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル]ヘプト-6-エノエート

メチル (6 E) - 3-ヒドロキシ-7-[1-(2-メトキシフェニル)-4-

(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル]-5-オキソヘプト-6-エノネ

ト (82.3 mg, 0.176 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 10 ml) 溶液に-78°C 下

1M ジエチルメトキシボラン (0.178 ml, 0.178 mmol) テトラヒドロフラン溶液を

10 滴下した。次に水素化ほう素ナトリウム (8.00 mg, 0.211 mmol) をそのままの温度

で加え2.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を終了させた後、

酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水で2回洗浄した。無水

硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲル

クロマトグラフィーにより精製し表題化合物42.3 mgを無色油状物として得た。

15 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

 m/z 470.1 ($M+H$)

保持時間：2.42 分

(6 E) - 3, 5-ジヒドロキシ-7-[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-

-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル]ヘプト-6-エノイック酸

20 メチル (6 E) - 3, 5-ジヒドロキシ-7-[1-(2-メトキシフェニル)-4-

- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル]ヘプト-6-エノエート (21.

2 mg, 0.0451 mmol) のエタノール (THF, 10 ml) 溶液に0.1M 水酸化ナトリウム (

2.00 ml) エタノール溶液を室温下滴下し、一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム

水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アン

25 モニウム水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減

圧下溶媒を留去して表題化合物20.4 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

 m/z 456.6 ($M+H$)

保持時間：2.36 分

実施例 5 7

c i s - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキサンカルボニトリル

c i s - 4 - アミノ - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (100 mg, 0.434 mmol)、N, N - ビス (2 - クロロエチル) - 2 - メトキシアニリン (108 mg, 0.654 mmol) および炭酸カルシウム (180 mg, 1.30 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) 懸濁液を 70°C で 2 日間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 29.5 mg を無色油状物として得た。

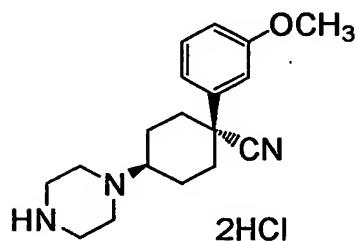
高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 406.5 (M+H)

保持時間 : 2.78 分

15

実施例 5 8 - 1



t r a n s - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩の合成

t e r t - ブチル 4 - [t r a n s - 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] ピペラジン - 1 - カルボキシレートおよび t e r t - ブチル 4 - [c i s - 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリル (2.00 g, 8.72 mmol) および t - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレート (1.79 g, 9.59 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (50 ml) 溶液に室温下トリアセトキシ水

素化ほう素ナトリウム (2.77 g, 13.1 mmol) を加えた後一晩攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させた後、クロロホルムにより抽出し、有機層を飽和重曹水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 *t e r t*-ブチル 4-[*trans*-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレートを白色結晶 (740 mg) および *t e r t*-ブチル 4-[*cis*-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレートを白色結晶 (3.26 g) としてそれぞれ得た。

t e r t-ブチル 4-[*trans*-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレート
10

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 400.3 (M+H)

保持時間：2.61 分

t e r t-ブチル 4-[*cis*-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレート
15

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 400.3 (M+H)

保持時間：2.65 分

trans-1-(3-メトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩の合成
20

t e r t-ブチル 4-[*trans*-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレート (500 mg, 1.25 mmol) を4M 塩酸／1, 4-ジオキサン溶液 (20 ml) に溶解させた後室温下5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち酢酸エチルを加えた。析出した結晶を濾取し表題化合物44

25 0 mgを白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 300.3 (M+H)

保持時間：1.67 分

融点 159-160°C

実施例 58-2

c i s -1- (3-メトキシフェニル) -4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩の合成

t e r t -ブチル 4-[c i s -4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシリル]ピペラジン-1-カルボキシレートを用い、実施例 58-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 300.3 (M+H)

保持時間：1.94 分

融点 >300°C

実施例 59

4-[4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル]-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリルの合成

1- (3-メトキシフェニル) -4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル (500 mg, 2.18 mmol)、1-(ジフェニルメチル)ピペラジン (660 mg, 2.62 mmol) および酢酸 (0.250 ml, 4.36 mmol) のメタノール (50 ml) 溶液に氷冷下シアノ水素化ほう素ナトリウム (165 mg, 2.62 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和重曹水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物187 mg ($R_f=0.7$ 、ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を無色油状物として、576 mg ($R_f=0.2$ 、ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を無色油状物としてそれぞれ得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 466.4 (M+H)

保持時間：3.67 分

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 466.4 (M+H)

保持時間：3.69 分

実施例 6 0

4-[(4-ベンゾイルフェニル) アミノ]-1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

(4-アミノフェニル) (フェニル) メタノールの合成

5 4-アミノベンゾフェノン (1.00 g, 5.05 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液に氷冷下水素化ほう素ナトリウム (764 mg, 20.2 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水で2回、飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物959 mgを淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) ; 2.24 (1H, br.), 3.64 (2H, br.), 5.74 (1H, s), 5.74 (1H, m), 6.69-6.77 (2H, m), 7.11-7.22 (1H, m), 7.23-7.40 (5H, m).

4-[(4-ベンゾイルフェニル) アミノ]-1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

1-(3-メトキシフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル (400 mg, 2.01 mmol) および (4-アミノフェニル) (フェニル) メタノール (598 mg, 2.61 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (30 ml) 溶液に室温下トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (639 mg, 3.02 mmol) を加えた後一晩攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させた後、クロロホルムにより抽出し、有機層を飽和重曹水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物1.00 gを淡黄色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

25 m/z 413.2 (M+H)

保持時間：3.11 分

実施例 6 1

4-((4-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]フェニル)アミノ)-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリルの合成

4-[(4-ベンゾイルフェニル) アミノ]-1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (500 mg, 1.19 mmol) と二酸化マンガン (1.30 g, 11.9 mmol) のクロロホルム (30 ml) 懸濁液を40°Cで4時間攪拌した。セライトを用いて二酸化マンガンを濾別した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物226 mgを淡黄色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 411.2 (M+H)

保持時間：4.03 分

10 実施例 6 2

c i s -4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s -1-(3-メトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷下アセチルクロライド (0.0114 ml, 0.161 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物35.6 mgを白色結晶として得た。

20 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 342.3 (M+H)

保持時間：2.76 分

実施例 6 3

c i s -4- (4-ベンゾイルピペラジン-1-イル) -1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s -1-(3-メトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷下ベンゾイルクロライド (0.

0187 ml, 0.161 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物51.4 mgを白色結晶として得た。

5 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 404.5 (M+H)

保持時間：3.07 分

実施例 6 4

10 cis-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリルの合成

cis-1-(3-メトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷下ベンジルプロマイド (0.0191 ml, 0.161 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物36.2 mgを白色結晶として得た。

20 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 390.5 (M+H)

保持時間：2.88 分

実施例 6 5

25 cis-1-(3-メトキシフェニル)-4-[4-(メタンスルホニル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキサンカルボニトリルの合成

cis-1-(3-メトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロライ

ド (0.0125 ml, 0.161 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物38.6 mgを白色結晶として得た。

5 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 378.5 (M+H)

保持時間：2.36 分

実施例 6 6

10 cis-1-(3-メトキシフェニル)-4-[4-(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-イル シクロヘキサンカルボニトリルの合成

cis-1-(3-メトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷下p-トルエンスルホニルクロライド (0.0125 ml, 0.161 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物57.9 mgを白色結晶として得た。

20

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 454.4 (M+H)

保持時間：2.78 分

25 実施例 6 7

cis-1-(3-メトキシフェニル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサンカルボニトリルの合成

cis-1-(3-メトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) (50 mg, 0.134 mmol) および炭酸カリウム (92.6 mg, 0.67

30

123

0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.5 ml) 溶液に室温下ヨードメタン (0.010 ml, 0.161 mmol) を加えた後40°Cまで昇温し5時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物9.30 mgを白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 314.3 (M+H)

保持時間：1.96 分

10

実施例 6 8

c i s -1- (3-メトキシフェニル) -4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s -1- (3-メトキシフェニル) -4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) および炭酸カリウム (92.6 mg, 0.670 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.5 ml) 溶液に室温2-クロロピリミジン (23.0 mg, 0.201 mmol) を加えた後70°Cまで昇温し5時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物38.2 mgを白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 378.5 (M+H)

保持時間：2.44 分

25

実施例 6 9

c i s -1- (3-メトキシフェニル) -4-[4-(4-メトキシピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s -1- (3-メトキシフェニル) -4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0

1 2 4

654 ml, 0.469 mmol) (50 mg, 0.134 mmol) および炭酸カリウム (92.6 mg, 0.670 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.5 ml) 溶液に室温2-クロロ-4-メトキシピリミジン (29.1 mg, 0.201 mmol) を加えた後70°Cまで昇温し5時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物39.3 mgを白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 408.4 (M+H)

10 保持時間：2.36 分

実施例 7 0

c i s -4-[4-(1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル]-1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

15 c i s -1-(3-メトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) (50 mg, 0.134 mmol) および炭酸カリウム (92.6 mg, 0.670 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.5 ml) 溶液に室温2-クロロベンゾオキサゾール (27.4 mg, 0.161 mmol) を加えた後70°Cまで昇温し5時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物47.2 mgを白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

25 m/z 417.4 (M+H)

保持時間：2.62 分

実施例 7 1

c i s -4-[4-(1, 3-ベンズチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル]-1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s -1- (3-メトキシフェニル) -4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.0654 ml, 0.469 mmol) (50 mg, 0.134 mmol) および炭酸カリウム (92.6 mg, 0.670 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.5 ml) 溶液に室温 2-クロロベンゾチアゾール (27.3 mg, 0.161 mmol) を加えた後 70°Cまで昇温し 5 時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 42.5 mg を白色結晶として得た。

10 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 433.4 (M+H)

保持時間：2.76 分

実施例 7 2

15 c i s -4-アニリノ-1- (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

1- (3-メトキシフェニル) -4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル (50 mg, 0.218 mmol) およびアニリン (0.030 ml, 0.327 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (5 ml) 溶液に室温下トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (69.3 mg, 0.327 mmol) を加えた後一晩攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させた後、クロロホルムにより抽出し、有機層を飽和重曹水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 39.1 mg を白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

25 m/z 307.3 (M+H)

保持時間：2.90 分

実施例 7 3-1

30 c i s -1- (3-メトキシフェニル) -4-[(2-フェニルエチル) アミノ]シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s - 4 - アミノ - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (50.0 mg, 0.217 mmol)、フェニルアセトアルデヒド (78.3 mg, 0.326 mmol) の50%イソプロピルアルコール溶液および酢酸 (0.0150 ml, 0.260 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に氷冷下シアノ水素化ほう素ナトリウム (20.5 mg, 0.326 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和重曹水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。分取TLCにより精製して表題化合物12.9 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

10 m/z 335.3 (M+H)

保持時間：2.73 分

実施例 7 3 - 2

c i s - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - [(3 - フェニルプロピル) アミノ]

15 シクロヘキサンカルボニトリルの合成

3 - フェニルプロピオナルデヒドを用い、実施例 7 3 - 1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 483.5 (M+H)

20 保持時間：2.82 分

実施例 7 4

t r a n s - 4 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル

25 t r a n s - 4 - アミノ - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (50 mg, 0.217 mmol) およびベンズアルデヒド (0.0265 ml, 0.260 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (5 ml) 溶液に室温下トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (55.1 mg, 0.260 mmol) を加えた後一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマト

グラフィーにより精製して表題化合物26.7 mgを淡黄色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 321.3 (M+H)

保持時間：2.46 分

5

実施例 7 5

c i s - 4 - [ベンジル (メチル) アミノ] - 1 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s - 4 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (50 mg, 0.156 mmol) および炭酸カリウム (64.7 mg, 0.468 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml) 溶液に室温下ヨードメタン (0.011 ml, 0.172 mmol) を加えた後70°Cまで昇温し5時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物23.7 mgを黄色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 335.3 (M+H)

保持時間：2.61 分

20 実施例 7 6

N-ベンジル-N-[c i s - 4 - シアノ - 4 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキシル]メタンスルホンアミドの合成

c i s - 4 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (50 mg, 0.156 mmol) およびトリエチルアミン (0.026 ml, 0.167 mmol) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロライド (0.013 ml, 0.172 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、クロロホルムにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物53.7 mgを無色アモルファスとして得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

 m/z 399.2 ($M+H$)

保持時間：3.78 分

5 実施例 7 7

N—ベンジル—N—[c i s—4—シアノ—4—(3—メトキシフェニル) シクロヘキシル]アセトアミドの合成

c i s—4—(ベンジルアミノ)—1—(3—メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (50 mg, 0.156 mmol) およびトリエチルアミン (0.028 ml, 0.2 10 03 mmol) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下アセチルクロライド (0.013 ml, 0.187 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物56.1 mgを白色結晶として得た。

15 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

 m/z 363.3 ($M+H$)

保持時間：3.59 分

実施例 7 8

20 N—ベンジル—N—[c i s—4—シアノ—4—(3—メトキシフェニル) シクロヘキシル]—4—メチルベンゼンスルホンアミドの合成

c i s—4—(ベンジルアミノ)—1—(3—メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (50 mg, 0.156 mmol) のピリジン (1.0ml) 溶液に室温下p-トルエンスルホニルクロライド (35.7 mg, 0.187 mmol) を加えた後50°Cまで昇温し10 25 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物22.2 mgを白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

30 m/z 475.1 ($M+H$)

保持時間：4.21 分

実施例 79

N-ベンジル-N-[c i s-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘ

5 キシリル]ベンズアミドの合成

c i s-4-(ベンジルアミノ)-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル (50 mg, 0.156 mmol) およびトリエチルアミン (0.0283 ml, 0.20 3 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷下ベンゾイルクロライド (0.0220 m 1, 0.187 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了 10 させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物55.5 mgを白色粉末として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 425.2 (M+H)

15 保持時間：3.92 分

実施例 80

c i s-4-(ジエチルアミノ)-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル

20 c i s-4-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル (50 mg, 0.217 mmol) および炭酸カリウム (120 mg, 0.868 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml) 溶液に室温下ヨードエタン (0.035 ml, 0.434 mmol) を加えた後50°Cまで昇温し5時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物21.9 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 287.1 (M+H)

保持時間：2.34 分

実施例 8 1

t r a n s - 4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

t r a n s - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) および炭酸カリウム (92.6 mg, 0.670 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml) 懸濁液に氷冷下ベンジルブロマイド (0.019 ml, 0.161 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 23.1 mg を無色アモルファスとして得た。

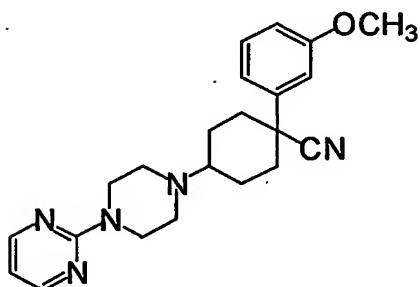
高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 390.2 (M+H)

保持時間：2.38 分

15

実施例 8 2



1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

t r a n s - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) および炭酸カリウム (92.6 mg, 0.670 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml) 懸濁液に室温下 2-クロロピリミジン (23.0 mg, 0.201 mmol) を加えた後 70°Cまで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒

25

131

を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物31.7 mgを白色粉末として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 378.5 (M+H)

5 保持時間：2.34 分

実施例8 3

4-(ベンジルオキシ)-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリルの合成

10 4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル
1-(3-メトキシフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル(1.
50 g, 6.54 mmol)のメタノール(20 ml)溶液に室温下水素化ほう素ナトリウム(297 mg, 7.85 mmol)を加えた後一晩攪拌した。飽和塩化アンモニア水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニア水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物1.21 gを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ(DMSO-d₆) : 1.47-1.60 (2H, m), 1.87-2.07 (6H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.79 (1H, d, J = 4.77), 6.89-6.92 (1H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 7.86).

4-(ベンジルオキシ)-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル

25 55%水素化ナトリウム(20.7 mg, 0.475 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF, 5 ml)溶液に氷冷下4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル(100 mg, 0.432 mmol)およびベンジルプロマイド(0.0167 ml, 0.519 mmol)を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。飽和塩化アンモニア水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニア水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物93.5 mgを白色結晶として得た。

132

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.53-1.65 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.09-2.20 (4H, m), 3.44-3.54 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.55 (1H, d, J = 4.77), 6.90-6.93 (1H, m), 7.03-7.11 (2H, m), 7.24-7.38 (6H, m).

5 実施例 8 4

c i s -4-[ベンジル(ブチル)アミノ]-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリルの合成

N-ベンジル-N-[c i s -4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシリル]ブタンアミド

10 c i s -4-(ベンジルアミノ)-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル (100 mg, 0.312 mmol) およびトリエチルアミン (0.057 ml, 0.406 mmol) のジクロロメタン (2.0 ml) 溶液に氷冷下ブチリルクロライド (0.039 ml, 0.374 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。飽和塩化アンモニア水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニア水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物120 mgを白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 391.3 (M+H)

20 保持時間：3.88 分

c i s -4-[ベンジル(ブチル)アミノ]-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル

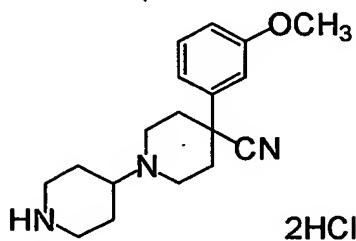
N-ベンジル-N-[c i s -4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシリル]ブタンアミド (85.9 mg, 0.220 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 5.0 ml) 溶液に氷冷下1.1M ボラン・テトラヒドロフラン錯体 (0.30 ml, 0.330 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。10%塩酸/メタノール溶液を室温下加えた後、50°Cまで昇温し1時間攪拌した。溶媒を留去した後、飽和重曹水を加えて中和した。酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和重曹水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去して表題化合物2.4 mgを黄色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 377.3 (M+H)

保持時間：2.91 分

5 実施例 8 5



4-(3-メトキシフェニル)-1,4'-ビピペリジン-4-カルボニトリル
二塩酸塩の合成

t e r t - プチル 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 4' - ビピ
10 ペリジン - 1' - カルボキシレート

4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル (2.47 g, 11.4 mmol) および 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリドン (2.50 g, 12.5 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (50 ml) 溶液に室温下トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (3.62 g, 17.1 mmol) を加えた後一晩攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させた後、クロロホルムにより抽出し、有機層を飽和重曹水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 1.51 g を無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

20 m/z 400.3 (M+H)

保持時間：2.61 分

4-(3-メトキシフェニル) 1, 4' - ビピペリジン-4-カルボニトリル 二
塩酸塩

t e r t - プチル 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 4' - ビ
25 ペリジン - 1' - カルボキシレート (1.51 g, 3.78 mmol) を 4N 塩酸 / 1, 4 - ジ
オキサン溶液 (15 ml) に溶解させた後室温下一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し

134

たのち、酢酸エチルを用いて晶析し、表題化合物1.18 gを白色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 300.3 (M+H)

保持時間：0.28 分

5 融点 >300°C

実施例 8 6

4-(3-メトキシフェニル)-1'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリルの合成

10 4-(3-メトキシフェニル)-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリル二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) および炭酸カリウム (92.6 mg, 0.670 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml) 溶液に室温下ヨードメタン (0.013 ml, 0.201 mmol) を加えた後35°Cまで昇温し5時間攪拌した。飽和食塩水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物22.0 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 314.3 (M+H)

20 保持時間：0.69 分

実施例 8 7

4-(3-メトキシフェニル)-1'-(メチルスルホニル)-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリルの合成

25 4-(3-メトキシフェニル)-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリル二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.094 ml, 0.670 mmol) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロライド (0.013 ml, 0.172 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、クロロホルムにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去し表題化合物35.1 mgを得た。

白色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 378.5 (M+H)

保持時間：2.73 分

5

実施例 8 8

4-(3-メトキシフェニル)-1'-ビリミジン-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリルの合成

4-(3-メトキシフェニル)-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリル

10 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) および炭酸カリウム (92.6 mg, 0.670 mmol) の
N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.5 ml) 懸濁液に室温下2-クロロピリミジン (23.0 mg; 0.201 mmol) を加えた後70°Cまで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物41.2 mgを淡茶色油状物として得た。

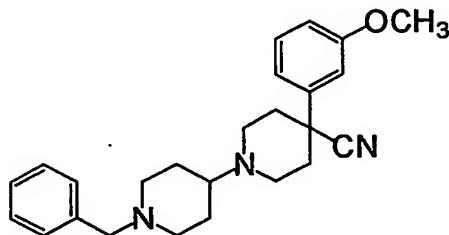
高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 378.5 (M+H)

保持時間：2.78 分

20

実施例 8 9



1'-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリルの合成

25 4-(3-メトキシフェニル)-1, 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリル二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) および炭酸カリウム (92.6 mg, 0.670 mmol) の

136

N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml) 懸濁液に氷冷下ベンジルプロマイド (0.019 ml, 0.161 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物15.6 mgを淡黄色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 390.2 (M+H)

保持時間：2.02 分

10

実施例90

4-(3-メトキシフェニル)-1'-(4-メチルフェニル)スルホニル-1', 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリルの合成

4-(3-メトキシフェニル)-1', 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリル

15 二塩酸塩 (50 mg, 0.134 mmol) およびトリエチルアミン (0.094 ml, 0.670 mmol) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下p-トルエンスルホニルクロライド (3.8.3 mg, 0.201 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、クロロホルムにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去し表題化合物65.8 mg

20 を淡青色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 454.4 (M+H)

保持時間：2.71 分

25 実施例91

1'-アセチル-4-(3-メトキシフェニル)-1', 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリル

4-(3-メトキシフェニル)-1', 4'-ビピペリジン-4-カルボニトリル

二塩酸塩 (50 mg, 0.156 mmol) およびトリエチルアミン (0.028 ml, 0.203 mmol)

30 1) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下アセチルクロライド (0.014 ml, 0.2

01 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去し表題化合物44.6 mgを白色結晶として得た。

5 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 342.3 (M+H)

保持時間：2.02 分

実施例9 2-1

10 *t r a n s*-1-(3-エトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩の合成
メチル 5-シアノ-2-ヒドロキシ-5-(3-ベンジルオキシフェニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシレート
水素化ナトリウム (14.2 g, 326 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml) 懸濁液に-10°C下3-ベンジルオキシフェニルアセトニトリル (33.0 g, 148 mmol) とメチルアクリレート (33.3 ml, 370 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。飽和アンモニア水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和アンモニア水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物39.3 gを黄色油状物として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 2.18-2.87 (6H, m), 3.77 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.02-7.48 (9H, m), 12.1 (1H, s).

1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル

25 メチル 5-シアノ-2-ヒドロキシ-5-(3-ベンジルオキシフェニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシレート (35.0 g, 96.3 mmol) の1, 4-ジオキサン (400 ml) 溶液に室温下水酸化カリウム (11.9 g, 212 mmol) の水溶液 (80 ml) を加えた後130°Cまで昇温し10時間攪拌した。飽和塩化アンモニア水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニア水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去

した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した後、ヘキサンジエチルエーテル（4-1）より晶析して表題化合物14.2 gを白色結晶として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.98-2.53 (4H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.01-7.03 (1H, m), 7.04-7.24 (2H, m), 7.30-7.48 (6H, m).

5 tert-ブチル 4-[trans-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-シアノシクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル 4-[cis-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-シアノシクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレート

10 1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル (4.96 g, 16.3 mmol) および1-tert-ブトキカルボニルピペラジン (3.33 g, 17.9 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (100 ml) 溶液に室温下トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (5.18 g, 24.5 mmol) を加えた後一晩攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させた後、クロロホルムにより抽出し、有機層を飽和重曹水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 tert-ブチル 4-[trans-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-シアノシクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレートを白色結晶として1.94 g、およびtert-ブチル 4-[cis-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-シアノシクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレートを白色結晶として4.66 g得た。

tert-ブチル 4-[trans-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-シアノシクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレート

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 476.5 (M+H)

25 保持時間：3.01 分

tert-ブチル 4-[cis-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-シアノシクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレート

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 476.5 (M+H)

30 保持時間：3.07 分

t e r t-ブチル 4-[*trans*-4-シアノ-4-(3-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレート

t e r t-ブチル 4-[*trans*-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-シアノシクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレート (1.60 g, 3.36 mmol) および10% Pd/C (320 mg) のメタノール (30 ml) 懸濁液を水素雰囲気下4時間攪拌した。セライトろ過かしたのち、減圧下溶媒を留去した。シエチルエーテルより晶析して表題化合物572 mgを黄色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 386.3 (M+H)

10 保持時間：2.36 分

t e r t-ブチル 4-[*trans*-4-シアノ-4-(3-エトキシフェニル)シクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレート

t e r t-ブチル 4-[*trans*-4-シアノ-4-(3-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg, 0.130 mmol) および炭酸カリウム (53.9 mg, 0.390 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml) 溶液に室温下ヨードエタン (0.014 ml, 0.169 mmol) を加えた後50°Cまで昇温し5時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物33.9 mgを白色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 414.3 (M+H)

保持時間：2.71 分

t r a n s-1-(3-エトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩

t e r t-ブチル 4-[*trans*-4-シアノ-4-(3-エトキシフェニル)シクロヘキシル]ピペラジン-1-カルボキシレート (33.0 mg, 0.080 mmol) を4N塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (15 ml) に溶解させた後室温下一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、酢酸エチルを用いて晶析し、表題化合物21.4 mgを白色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 314.3 (M+H)

保持時間：2.02 分

融点 189-191°C

5

実施例 9 2-2

t r a n s - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - (3 - プロポキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩の合成

アルキル化剤として3-ヨードプロパンを用い、実施例 9 2-1 と同様にして表

10 題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 328.3 (M+H)

保持時間：2.28 分

融点 159-161 °C

15

実施例 9 2-3

t r a n s - 1 - [3 - (シクロペンチロキシ) フェニル] - 4 - ピペラジン - 1 - イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩の合成

アルキル化剤としてヨウ化シクロペンチルを用い、実施例 9 2-1 と同様にして

20 表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 354.4 (M+H)

保持時間：2.44 分

融点 250 °C

25

実施例 9 2-4

t r a n s - 1 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩の合成

アルキル化剤として2-ブロモプロパンを用い、実施例 9 2-1 と同様にして表

30 題化合物を合成した。

1 4 1

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 328.3 (M+H)

保持時間：2.11 分

融点 240–250 °C

5

実施例 9 3

t r a n s–1–(3–ベンジルオキシフェニル)–4–ピペラジン–1–イルシクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩の合成

t e r t–ブチル 4–{*t r a n s*–4–[3–(ベンジルオキシ)フェニル]–4–シアノシクロヘキシリル} ピペラジン–1–カルボキシレート (50.0 mg, 0.10 10 mmol) を4N塩酸/1, 4–ジオキサン溶液 (2.0 ml) に溶解させた後室温下一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、酢酸エチルを用いて晶析し、表題化合物40.4 mgを白色個体として得た。

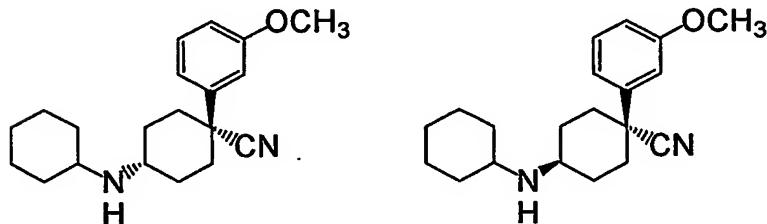
高速液体クロマトグラフィー／質量分析

15 m/z 376.5 (M+H)

保持時間：2.44 分

融点 250 °C

実施例 9 4



20 *c i s*–4–(シクロヘキシリルアミノ)–1–(3–メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル及び*t r a n s*–4–(シクロヘキシリルアミノ)–1–(3–メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリルの合成

25 1–(3–メトキシフェニル)–4–オキソシクロヘキサンカルボニトリル (10.0 mg, 0.436 mmol) のメタノール (3 ml) 溶液にシクロヘキシリルアミン (0.049 ml, 0.436 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (32.8 mg, 0.523 mmol)、酢酸 (0.074 ml, 1.56 mmol) を加え室温で18時間半攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢

酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物39 mg及び18 mgを白色固体として得た。

Rf 0.19 (クロロホルム：メタノール=10:1); $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) 1.01-1.33 (5H, m), 1.60-1.89 (9H, m) 2.11-2.23 (4H, m), 2.62-2.77 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.86 (1H, ddd, J =8.2, 2.4, 0.6 Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.31 (1H, t, J =8.0 Hz).

Rf 0.33 (クロロホルム：メタノール=10:1); $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) 0.96-1.05 (2H, m), 1.12-1.31 (3H, m) 1.59-1.64 (1H, m), 1.70-1.74 (4H, m), 1.87-1.90 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 2.38-2.45 (1H, m), 3.13 (1H, t, J =3.4 Hz), 3.83 (3H, s), 6.84 (1H, ddd, J =8.2, 2.5, 0.7 Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.31 (1H, t, J =8.0 Hz).

実施例95

c i s - 4 - [(ジフェニルメチル) アミノ] - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル及び t r a n s - 4 - [(ジフェニルメチル) アミノ] - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成
 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリル (100 mg, 0.436 mmol) のジクロロエタン (2 ml) 溶液にベンズヒドリルアミン (0.112 ml, 0.654 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (138 mg, 0.654 mmol)、を加え室温で16時間半攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、c i s - 4 - [(ジフェニルメチル) アミノ] - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル 100 mg 及び t r a n s - 4 - [(ジフェニルメチル) アミノ] - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル 55 mg を白色固体として得た。
 c i s - 4 - [(ジフェニルメチル) アミノ] - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル
 30 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

143

m/z 397 (M+H) - - -

保持時間 : 3.07分

c i s - 4 - [(ジフェニルメチル) アミノ] - 1 - (3-メトキシフェニル)
シクロヘキサンカルボニトリル

5 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 397 (M+H)

保持時間 : 2.76分

実施例 9 6

10 c i s - 4 - アミノ - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s - 4 - [(ジフェニルメチル) アミノ] - 1 - (3 - メトキシフェニル)
シクロヘキサンカルボニトリル (2g, 5.04 mmol) のエタノール (80 ml) 溶液に、パラジウム-炭素 (500 mg)、ギ酸アンモニウム (2g) を加え加熱還流下2時間攪拌した。

15 反応液を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物1.04 gを白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 231 (M+H)

保持時間 : 2.13分

20

実施例 9 7 - 1

c i s - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - ピペリジン - 1 - イルシクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s - 4 - アミノ - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (50 mg, 0.22 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に炭酸カリウム (150.0 mg, 1.09 mmol)、1,5-ジプロモペンタン (54.9 mg, 0.24 mmol) を加えて 50 °C にて 7 時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて酢酸エチルで抽出後飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 22.4 mg を得た。

144

高速液体クロマトグラフイー／質量分析

m/z 299 (M+H)

保持時間：2.46分

5 実施例 9 7 - 2

t r a n s - 4 - アミノ - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

実施例 9 7 - 1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

10 m/z 231 (M+H)

保持時間：2.11分

実施例 9 7 - 3

c i s - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - モルホリン - 4 - イルシクロヘキサンカルボニトリルの合成

実施例 9 7 - 1 の合成と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 301 (M+H)

保持時間：2.32分

20

実施例 9 8 - 1

c i s - 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s - 4 - アミノ - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (5.0 mg, 0.22 mmol) 、 p - プロモクロロベンゼン (4.1. 6 mg, 0.22 mmol) 、 酢酸パラジウム (1.0 mg, 0.004 mmol) 、 炭酸セシウム (99.0 mg, 0.3 mmol) 、 2, 2' - ビス (ジフェニルフオスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (4.8 mg, 0.007 mmol) のジオキサン溶液 (5 mL) を 90 度にて 7.5 時間攪拌した。さらに酢酸パラジウム (4 mg) 、 2, 2' - ビス (ジフェニルフオスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (

145

20 mg) を加えて4時間攪拌後 p-ブロモクロロベンゼン (500 mg) を加えて10時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 11. 7 mgを得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 341 (M+H)

保持時間：3.84分

10 実施例 98-2

c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - [(3-メチルフェニル) アミノ] シクロヘキサンカルボニトリルの合成

実施例 98-1 の合成と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

15 m/z 321 (M+H)

保持時間：3.05分

実施例 99

c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - [(4-メチルフェニル) アミノ] シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s - 4 - アミノ - 1 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (50 mg, 0.22 mmol)、p-ブロモトルエン (40.9 mg, 0.24 mmol)、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム (11.0 mg, 0.01 mmol)、t-ブリトキシナトリウム (29.2 mg, 0.30 mmol) のジオキサン混合液 (5 mL) を90度にて6時間攪拌後、p-ブロモトルエン (80 mg) を加えて同温で8時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 16. 6 mgを得た。

30 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 321 (M+H)

保持時間 : 2.80分

実施例 100-1

5 cis-1-(3-メトキシフェニル)-4-[(2-メチルフェニル) アミノ]シクロヘキサンカルボニトリルの合成

cis-4-アミノ-1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成 (50 mg, 0.26 mmol)、o-ブロモトルエン (37.1 mg, 0.22 mmol)、酢酸パラジウム (10.0 mg, 0.004 mmol)、

10 t-ブトキシナトリウム (31.3 mg, 0.33 mmol)、2,8,9-トリイソブチル-2,5,8,9-テトラアザ-1-ホスファビシクロウンデカン (29.7 mg, 0.087 mmol) のトルエン混合液 (5 mL) を90度にて12時間攪拌後、o-ブロモトルエン (37 mg) を加えて同温で10時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を減圧溜去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 7.9 mgを得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 321 (M+H)

保持時間 : 3.32分

20.

実施例 100-2

cis-4-[(3,5-ジメチルフェニル) アミノ]-1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

実施例 100-1と同様にして、表題化合物を得た。

25 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 335 (M+H)

保持時間 : 3.05分

実施例 101-1

30 4-{[cis-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル) シクロヘキシル] ア

ミノ} ベンゼンスルホンアミドの合成

1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリル (5.0 mg, 0. 22 mmol) のメタノール溶液 (2 mL) に p-アミノベンゼンスルホンアミド (37. 6 mg, 0. 22 mmol) 、酢酸 (62. 4 mg, 1. 09 mmol) を加えた後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (13. 7 mg, 0. 22 mmol) を加えて 2. 5 時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチル、水を加えた後酢酸エチルで抽出後飽和食塩水洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 26. 4 mg を得た。

10 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 386 (M+H)

保持時間 : 3.26分

実施例 101-2

15 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - { [4 - (ピペリジン-1-イルスルホニル) フェニル] アミノ} シクロヘキサンカルボニトリルの合成
実施例 101-1 と同様にして、表題化合物を得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 454 (M+H)

20 保持時間 : 4.11分

実施例 101-3

2 - { [c i s - 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] アミノ} ベンゼンスルホンアミド

25 実施例 101-1 の合成と同様の操作を行う事により、表題化合物を得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 386 (M+H)

保持時間 : 3.55分

30 実施例 101-4

4- ({ [c i s - 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシリ] アミノ} メチル) ベンゼンスルホンアミドの合成

実施例 101-1 と同様にして、表題化合物を得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

5 m/z 400 (M+H)

保持時間：2.48分

実施例 101-5

メチル 4- ({ [c i s - 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシリ] アミノ} メチル) ベンゾエートの合成

実施例 101-1 と同様にして、表題化合物を得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

10 m/z 379 (M+H)

保持時間：2.69分

15

実施例 101-6

メチル 4- ({ [t r a n s - 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシリ] アミノ} メチル) ベンゾエートの合成

実施例 101-1 と同様にして、表題化合物を得た。

20

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 379 (M+H)

保持時間：2.67分

実施例 101-7

25 4- ({ [t r a n s - 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシリ] アミノ} メチル) ベンゼンスルホンアミドの合成

実施例 101-1 と同様にして、表題化合物を得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 400 (M+H)

30

保持時間：2.34分

実施例 101-8

c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - [(4-メチルベンジル) アミノ] シクロヘキサンカルボニトリルの合成

5 実施例 101-1 と同様にして、表題化合物を得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 335 (M+H)

保持時間：2.78分

10 実施例 101-9

t r a n s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - [(4-メチルベンジル) アミノ] シクロヘキサンカルボニトリルの合成

実施例 101-1 と同様にして、表題化合物を得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

15 m/z 335 (M+H)

保持時間：2.76分

実施例 101-10

c i s - 4 - [(4-メトキシベンジル) アミノ] - 1 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

実施例 101-1 と同様にして、表題化合物を得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 351 (M+H)

保持時間：2.71分

25

実施例 101-11

t r a n s - 4 - [(4-メトキシベンジル) アミノ] - 1 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

実施例 101-1 と同様にして、表題化合物を得た。

30 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 351 (M+H)

保持時間：2.67分

実施例 101-12

5 cis-1-(3-メトキシフェニル)-4-[（ピリジン-4-イルメチル）アミノ]シクロヘキサンカルボニトリルの合成

実施例 101-1 と同様にして、表題化合物を得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 1.39-1.50(2H, m), 1.83-1.91(2H, m), 2.03-2.07(4H, m), 3.75-3.78(5H, m), 6.90(1H, m), 7.02-7.10(2H, m), 7.29-7.38(3H, m), 8.47(2H, m).

10).

実施例 102

エチル 4-{[cis-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ}ベンゾエートの合成

15 cis-4-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル(100mg, 0.43mmol)、炭酸カリウム(240mg, 1.74mmol)、p-フルオロ安息香酸エチル(146.0mg, 0.87mmol)、ジメチルスルホキシドの混合液(4mL)を120度で5.5時間攪拌し、さらに炭酸カリウム(360mg)、p-フルオロ安息香酸エチル(146mg)を加え
20 て11時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物48.2mgを得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

25 m/z 379 (M+H)

保持時間：4.15分

実施例 103

4-{[cis-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ}安

息香酸の合成

エチル 4- { [c i s - 4-シアノ - 4- (3-メトキシフェニル) シクロヘキシル] アミノ} ベンゾエート (25 mg) のメタノール溶液 (4 mL) に 2 N-水酸化リチウム水溶液を加えて 50 度にて 12 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後水に溶解させ、塩酸水を加えて析出した結晶を濾取する事により表題化合物 22. 6 mg を得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 351 (M+H)

保持時間 : 3.53 分

10

実施例 104

c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s - 4-アミノ-1- (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (80 mg, 0.347 mmol)、2-ブロモピリミジン (55 mg, 0.347 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (9.5 mg, 0.01 mmol)、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ) キサンセン (18 mg, 0.031 mmol)、ナトリウム-t-ブトキシド (47 mg, 0.48 mmol) のトルエン (1 ml) 溶液を 100 度で 2 時間加熱攪拌した。反応液を水に加え酢酸エチルで抽出し、次いで飽和食塩水で洗浄し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 22 mg を白色固体として得た。

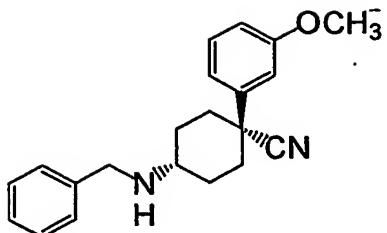
高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 309 (M+H)

保持時間 : 2.96 分

25

実施例 105



c i s - 4 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s - 4 - アミノ - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (80 mg, 0.34 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液にベンズアルデヒド (0.035 mL, 0.34 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (24 mg, 0.38 mmol) を加え室温で43時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し表題化合物 6 10 1 mg を白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 321 (M+H)

保持時間：2.55分

15 実施例 106

4 - ({ [c i s - 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] アミノ} メチル) 安息香酸の合成

メチル 4 - ({ [c i s - 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] アミノ} メチル) ベンゾエート (120 mg, 0.32 mmol) を 5 20 0 °C にて加熱溶解させたメタノール溶液 (5 mL) に水酸化リチウム水溶液 (0.48 mL, 0.95 mmol) を加えて、室温にて一晩攪拌した。反応液に水、2 N - 塩酸水を加えて 0 度にて攪拌後濾取、乾燥することにより表題化合物 8 1. 6 mg を得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 1.49-1.56 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 1.95-2.10 (4H, m), 3.76 (3H, m), 3.90 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.15Hz), 7.02 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.70Hz), 7.32 (1H, dd, J = 7.89、8.07Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.25Hz), 7.90 (1H

, d, J = 8.25Hz).

実施例 107-1

4-(*cis*-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ}メチル)ベンズアミドの合成

4-*cis*-((*cis*-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ}メチル)安息香酸塩酸塩(50 mg, 0.124 mmol)のジメチルホルムアミド(1.5 ml)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(21.7 mg, 0.161 mmol)、塩化アンモニウム(20 mg, 0.374 mmol)、トリエチルアミン(0.13 ml, 0.966 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(31 mg, 0.161 mmol)を加え室温で15時間半攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 15 mg を淡黄色固体として得た

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 364 (M+H)

保持時間：2.32分

実施例 107-2

4-(*cis*-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ}メチル)-N,N-ジメチルベンズアミドの合成

実施例 107-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 392 (M+H)

保持時間：2.42分

実施例 108

3-((*cis*-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ}メチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

メチル 3-(アミノスルホニル)-4-クロロベンゾエート

4-クロロ-3-スルファモイル安息香酸 (1 g, 4.24 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (20 mL) に塩化オキサリル (0.4 mL, 4.46 mmol) 、ジメチルホルムアミド (1滴) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加えて1時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 922.3 mgを得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 3.89 (3H, s), 7.79-7.82 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=6.06Hz), 8.49 (1H, s).

メチル 3-(アミノスルホニル)ベンゾエート

メチル 3-(アミノスルホニル)-4-クロロベンゾエート (200 mg, 0.80 mmol) のメタノール溶液 (10 mL) にパラジウム炭素 (100 mg) 、ギ酸アンモニウム (505.1 mg, 8.01 mmol) を加えて90°Cにて2時間攪拌した。反応液を放冷後セライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル、水で分配後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を減圧溜去することにより、表題化合物を得た。表題化合物は精製することなく次反応に用いた。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 3.89 (3H, s), 7.52 (2H, br), 7.73 (1H, dd, J=7.88, 7.71Hz), 8.07 (1H, d, J=7.88Hz), 8.15 (1H, d, J=9.17Hz), 8.39 (1H, s).

3-(アミノスルホニル)安息香酸

メチル 3-(アミノスルホニル)ベンゾエート (149.6 mg) のメタノール溶液 (7 mL) に2N-水酸化リチウム水溶液 (1.04 mL, 2.08 mmol) を加え、50度にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水、2N-塩酸水を加えて0度にて2時間攪拌後濾取、乾燥することにより表題化合物を得た。表題化合物は精製することなく次反応に用いた。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 7.48 (2H, br), 7.70 (1H, dd, J = 7.88, 7.89Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.88Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.89Hz), 8.38 (1H, s).

3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

3-(アミノスルホニル)安息香酸 (120 mg, 0.60 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (5 mL) に塩化オキサリル (55.6 μL, 0.63 mmol) 、ジメチルホルムアミド (1滴) を加えて室温で一晩攪拌後、溶媒を減圧留去した。

30 水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン懸濁液に0°Cにて上記酸塩化

物のテトラヒドロフラン溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を0℃に冷却後水、2N-水酸化ナトリウム水溶液、水を順次加え、一晩攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を濃縮する事により表題化合物を得た。表題化合物は精製することなく次反応に用いた。

5 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 4.56 (2H, d, J = 5.68Hz), 5.40 (1H, s), 7.31 (2H, br), 7.49 (2H, d, J = 5.13Hz), 7.67 (1H, dd, J = 4.58, 4.77Hz), 7.80 (1H, br).

3-(プロモメチル)ベンゼンスルホンアミド

3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド (25mg, 0.13mmol)

1) のジクロロメタン溶液 (4mL) に三臭化リン (76.0mg, 0.28mmol)

10 1) のジクロロメタン溶液 (1mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を0℃に冷却し、水、飽和重層水を加えた後酢酸エチルで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を減圧溜去することにより、表題化合物を得た。表題化合物は精製することなく次反応に用いた。

15 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d₆) 4.79 (2H, s), 7.41 (2H, br), 7.56 (1H, dd, J=7.71, 7.70Hz), 7.66 (1H, d, J=7.88Hz), 7.75 (1H, d, J=7.70Hz), 7.89 (1H, s).

3-({ [cis-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ} メチル)ベンゼンスルホンアミド

cis-4-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル (30.8mg, 0.13mmol)、N-メチルモルホリン (73.5μL, 0.67mmol)

20 のジメチルホルムアミド溶液に3-(プロモメチル)ベンゼンスルホンアミドのDMF溶液を加え、50度にて4時間加熱攪拌した。さらにN-メチルモルホリン (74μL) を加え、一晩攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて分配した後酢酸エチルで抽出し、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た (5.6mg, y. 1.8%)。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 400 (M+H)

保持時間：2.49分

156

3-(アミノスルホニル)-4-クロロ-N-[c i s-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシリ]ベンズアミドの合成

4-クロロ-3-スルファモイル安息香酸(102.3mg, 0.43mmol)のジクロロメタン懸濁液(3mL)に塩化オキサリル(42.4μL, 0.48mmol)、ジメチルホルムアミド(1滴)を加えて室温で一晩攪拌後、溶媒を減圧留去した。反応液にジクロロメタンを加え、この懸濁液にc i s-4-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル(100mg, 0.43mol)のジクロロメタン溶液、ジイソプロピルエチルアミン(140.3mg, 1.09mmol)を加えて3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分配後、有機層を0.5N-チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を減圧溜去、残渣をメタノールでリパルプし、表題化合物を156.3mg得た。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 448 (M+H)

保持時間: 3.36分

実施例110

3-(アミノスルホニル)-N-[c i s-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシリ]ベンズアミドの合成

3-(アミノスルホニル)-4-クロロ-N-[c i s-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシリ]ベンズアミド(156.3mg)のメタノール懸濁液(5mL)にギ酸アンモニウム(18.3mg, 0.29mmol)、パラジウム炭素(65mg)を加えて80度にて5時間攪拌した。ギ酸アンモニウム(30mg)をさらに加えて1時間、さらにギ酸アンモニウム(20mg)を加えて6時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を濃縮した。この残渣をメタノールでリパルプすることにより、表題化合物41.9mgを得た。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 414 (M+H)

保持時間: 3.21分

実施例 111-1

N-[c i s-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]アセトアミドの合成

アシリ化剤にアセチルクロライドを用い実施例 26-1 と同様の手法で表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 273 (M+H)

保持時間：2.99分

10 実施例 111-2

N-[c i s-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]ベンズアミドの合成

実施例 111-1 と同様の手法で表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 335 (M+H)

保持時間：3.63分

実施例 112

t e r t -ブチル [c i s-4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]カルバメートの合成

c i s-4-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル (200mg, 1.3mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10mL) に炭酸ジt-ブチル (204.2mg, 1.4mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 255.9mgを得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 1.38(9H, s), 1.51-1.64(2H, m), 1.89-2.08(6H, m), 3.76(3H, s), 6.91(1H, dd, J = 2.57, 8.26Hz), 6.96(1H, d, J = 7.71Hz), 7.05(1H, dd, J = 1.84, 2.20Hz), 7.09(1H, d, J = 7.70Hz), 7.34(1H, dd, J = 7.88, 8.07Hz)

30 実施例 113

N-[c i s - 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシリ] - 4 - メチルベンゼンズルホンアミドの合成

c i s - 4 - アミノ - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (30 mg, 0.13 mmol) のジクロロメタン溶液 (3 mL) にパラトルエンスルホニルクロライド (27.3 mg, 0.14 mmol) 、トリエチルアミン (20 μ L, 0.14 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、有機層を飽和重層水、水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を減圧溜去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 4.5.0 mg 得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 1.56 (2H, m), 1.71-1.75 (2H, m), 1.90-1.93 (4H, m), 2.37 (3H, s), 3.16 (1H, br), 3.74 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.07Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.29 (1H, dd, 8.07, J = 7.88Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.25Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.25Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.34Hz).

15

実施例 114

メチル c i s - 4 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボキシレート及びメチル t r a n s - 4 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボキシレートの合成

メチル 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート (500 mg, 1.90 mmol) のジクロロエタン (10 mL) 溶液にベンジルアミン (0.207 mL, 1, 90 mmol) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.00 g, 4.75 mmol) 、酢酸 (0.16 mL, 2.85 mmol) を加え室温で5時間半攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し表題化合物 651 mg を無色油状物として得た。

Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 354 (M+H)

保持時間：2.53分

Rf 0.32 (クロロホルム：メタノール=10:1)

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 354 (M+H)

5 保持時間：2.65分

実施例 115

4-(ベンジルアミノ)-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘプタンカルボニトリルの合成

10 1-(3-メトキシフェニル)-4-オキソシクロヘプタンカルボニトリル
 1-(3-メトキシフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル (20
 0 mg, 0.872 mmol) のメタノール(4 ml) 溶液に、炭酸ナトリウム(8 mg, 0.0754 m
 mol) を加えた後、20度以下でN-ニトロソ-N-メチルウレタン (0.24 ml, 1.8 mmol
 1) を加え、室温で4時間攪拌した。途中N-ニトロソ-N-メチルウレタン (0.06 ml,
 15 0.46 mmol)、炭酸ナトリウム(3 mg, 0.0471 mmol) を追加した。反応液に酢酸(0.
 4 ml) を加えた後濃縮した。得られた残渣に水を加えて、ジエチルエーテルで抽出
 した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した
 。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより
 精製し、表題化合物 9.6 mg を白色固体として得た

20 ¹H-NMR δ (CDCl₃) 1.91-2.29 (5H, m), 2.34-2.39 (1H, m), 2.51-2.74 (3H, m), 3.
 10-3.18 (1H, m), 3.83 (3H, s), 6.86-6.88 (1H, m), 7.02-7.04 (1H, m), 7.05-
 7.08 (1H, m), 7.33 (1H, t, J = 8.0Hz).

4-(ベンジルアミノ)-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘプタンカルボニトリル

25 1-(3-メトキシフェニル)-4-オキソシクロヘプタンカルボニトリル (90
 mg, 0.369 mmol) のジクロロエタン(2 ml) 溶液に、ベンジルアミン(0.044ml, 0.
 405 mol)、酢酸(0.032 ml, 0.553 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウ
 ム(195 mg, 0.922 mmol) を加え室温で23時間攪拌した。途中、トリアセトキシ
 水素化ホウ素ナトリウム(70 mg, 0.330 mmol)、ベンジルアミン(0.025 ml, 0.22
 30 8 mol) を加えた。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽

和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 9.5 mg を無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

5 m/z 335 (M+H)

保持時間：2.67分

実施例 116

4-(ベンジルアミノ)-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールの合

10 成

8-(3-メトキシフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オール

3-ブロモアニソール(2 g, 10.69 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(40 ml)に1.59M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(6.72 ml, 10.69 mmol)を-70度で加え30分搅拌した。次いで1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカ-8-オン(1.66 g, 10.69 mmol)のテトラヒドロフラン(4 ml)の溶液を-70°Cで加え、徐々に室温まで昇温し4時間半搅拌した。反応液を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 2.3gを無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (CDCl₃) 1.51-1.63 (4H, m), 1.86-1.93 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.87 (4H, m), 4.88 (1H, s), 6.74-6.77 (1H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.20 (1H; t, J=7.9Hz).

4-ヒドロキシ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサン

25 8-(3-メトキシフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オールの合成(600 mg, 2.26 mmol)に、水(2.5ml)、酢酸(10 ml)を加え、室温で30時間搅拌した。反応液を重曹水に注いで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物440mgを白色固体として得た。

1 6 1

¹H-NMR δ (CDCl₃) 1.77 (1H, s), 2.15–2.21 (2H, m), 2.26–2.39 (4H, m), 2.88–2.96 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.83–6.86 (1H, m), 7.06–7.10 (2H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.9 Hz).

4 – (ベンジルアミノ) – 1 – (3 – メトキシフェニル) シクロヘキサノール
5 実施例 1 1 5 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 312 (M+H)

保持時間：2.07分

10 実施例 1 1 7

t e r t – プチル 4 – {[c i s – 4 – シアノ – 4 – (3 – メトキシフェニル)
シクロヘキシル]アミノ} ピペリジン – 1 – カルボキシレートの合成

c i s – 4 – アミノ – 1 – (3 – メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニト
リル (1.00 g, 4.34 mmol) および 1 – t e r t – プトキシカルボニル – 4 – ピペ
15 リドン (952 mg, 4.78 mmol) の 1, 2 – ジクロロエタン (20 ml) 溶液に室温下ト
リアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (1.38 g, 6.51 mmol) を加えた後一晩攪拌
した。飽和重曹水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層
を飽和重曹水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、
減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー次いでヘキサン – 酢酸エチ
20 ルからの晶析により精製して表題化合物 1.34 g を白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 414.3 (M+H)

保持時間：2.69 分

25 実施例 1 1 8

c i s – 1 – (3 – メトキシフェニル) – 4 – (ピペリジン – 4 – イルアミノ) シ
クロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩の合成

t e r t – プチル 4 – {[c i s – 4 – シアノ – 4 – (3 – メトキシフェニル)
シクロヘキシル]アミノ} ピペリジン – 1 – カルボキシレート (1.00 g, 2.42 mm
30 ol) を 4N 塩酸 / 1, 4 – ジオキサン溶液 (10 ml) に溶解させた後室温下一晩攪拌

した。減圧下溶媒を留去したのち、酢酸エチルを用いて晶析し、表題化合物1.45 g を白色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 314.3 (M+H)

5 保持時間：1.80 分

実施例119

c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ]シクロヘキサンカルボニトリルの合成

10 c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - (ピペリジン-4-イルアミノ) シクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.129 mmol) および炭酸カリウム (89.1 mg, 0.645 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml) 溶液に室温下ヨードメタン (0.010 ml, 0.168 mmol) を加えた後50°Cまで昇温し5時間攪拌した。飽和食塩水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、15 有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物17.8 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 328.6 (M+H)

20 保持時間：1.38 分

実施例120

c i s - 4 - [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] - 1 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

25 c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - (ピペリジン-4-イルアミノ) シクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.129 mmol) および炭酸カリウム (89.1 mg, 0.645 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml) 懸濁液に冰冷下ベンジルプロマイド (0.020 ml, 0.168 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したの30

ち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物30.6 mgを淡黄色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 404.5 (M+H)

5 保持時間：2.71 分

実施例 121

c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - {[1 - (メタンスルホニル) ピペリジン-4-イル]アミノ} シクロヘキサンカルボニトリルの合成

10 c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - (ピペリジン-4-イルアミノ) シクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.129 mmol) およびトリエチルアミン (0.090 ml, 0.645 mmol) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロライド (0.013 ml, 0.172 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、クロロホルムにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去し表題化合物8.6 mgを白色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 392.2 (M+H)

保持時間：2.34 分

20

実施例 122

c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - ({1 - [(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル} アミノ) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

25 c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - (ピペリジン-4-イルアミノ) シクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.129 mmol) およびトリエチルアミン (0.090 ml, 0.645 mmol) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下p-トルエンスルホニルクロライド (32.0 mg, 0.168 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルを加えた。析出した個体を濾取し表題化合物68.0 mgを白色個体として得た。

30

高速液体クロマトグラフオーノ／質量分析

 m/z 454.4 ($M+H$)

保持時間：2.67 分

5 実施例 1 2 3

c i s - 4 - [(1-アセチルピペリジン-4-イル) アミノ] - 1 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - (ピペリジン-4-イルアミノ)

シクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.129 mmol) およびトリエチ

10 ルアミン (0.090 ml, 0.645 mmol) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下アセチルクロライド (0.012 ml, 0.168 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去し表題化合物11.0 mgを白色結晶として得た。

15 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

 m/z 356.2 ($M+H$)

保持時間：2.69 分

実施例 1 2 4

20 c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - [(1-ピリミジン-2-イル) アミノ] シクロヘキサンカルボニトリルの合成

c i s - 1 - (3-メトキシフェニル) - 4 - (ピペリジン-4-イルアミノ)

シクロヘキサンカルボニトリル 二塩酸塩 (50 mg, 0.129 mmol) および炭酸カリウム (89.1 mg, 0.645 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml) 懸

25 潤液に室温下2-クロロピリミジン (19.2 mg, 0.168 mmol) を加えた後50°Cまで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去し表題化合物43.8 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

30 m/z 392.2 ($M+H$)

保持時間：2.38分

実施例 125-1

c i s - 4 - (アミノメチル) - N - ベンジル - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム(456 mg, 12.15)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に、c i s - 4 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル(1.3 g, 4.05 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を加え、加熱還流下3時間攪拌した。反応液に、水(0.46 ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.46 ml)、水(1.4 ml)の順に加えた後、濾過して濃縮し、表題化合物1.36gを得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 325 (M+H)

保持時間：2.00分

15 実施例 125-2

c i s - 4 - (アミノメチル) - N - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンアミンの合成

実施例 125-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

20 m/z 401 (M+H)

保持時間：2.76分

実施例 126

c i s - N - ベンジル - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) シクロヘキサンアミンの合成

c i s - 4 - (アミノメチル) - N - ベンジル - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンアミン(50 mg, 0.156 mmol)のジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、1,5-ジプロモペンタン(0.021 ml, 0.156 mmol)、炭酸カリウム(64 mg, 0.468 mmol)を加え50度で7時間攪拌した。途中炭酸カリウム(64 mg, 0.468 mmol)を追加した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した

後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 1.7 mg を無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

5 m/z 393 (M+H)

保持時間：2.15分

実施例 127

c i s - N - (ビフェニル-4-イルメチル) - 4 - [(エチルアミノ) メチル] -

10 4 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンアミンの合成

c i s - 4 - (アミノメチル) - N - (ビフェニル-4-イルメチル) - 4 - (3
-メトキシフェニル) シクロヘキサンアミン (50 mg, 0.125 mmol) および炭酸カリウム (51.8 mg, 0.375 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml)
溶液に室温下ヨードエタン (0.025 ml, 0.275 mmol) を加えた後50°Cまで昇温し5
15 時間攪拌した。飽和食塩水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し
、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過し
たのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーおよび分取用薄層
クロマトグラフィーにより精製して表題化合物5.60 mgを無色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

20 m/z 429.4 (M+H)

保持時間：2.55 分

実施例 128

ベンジル {[c i s - 4 - [(ビフェニル-4-イル) アミノ] - 1 - (3-メトキ

25 シフェニル) シクロヘキシル]メチル} アミンの合成

c i s - 4 - (アミノメチル) - N - (ビフェニル-4-イルメチル) - 4 - (3
-メトキシフェニル) シクロヘキサンアミン (50 mg, 0.125 mmol) および炭酸カリウム (86.4 mg, 0.625 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1.0 ml)
懸濁液に氷冷下ベンジルプロマイド (0.015 ml, 0.125 mmol) を加えた後室温まで
30 昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、

有機層を飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物19.7 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

5 m/z 491.3 (M+H)

保持時間：2.67 分

実施例 129

N- {[c i s - 4 - [(ビフェニル-4-イルメチル) アミノ] - 1 - (3-メト

10 キシフェニル) シクロヘキシル]メチル} メタンスルホンアミドの合成

c i s - 4 - (アミノメチル) - N - (ビフェニル-4-イルメチル) - 4 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンアミン (50 mg, 0.125 mmol) およびトリエチルアミン (0.088 ml, 0.625 mmol) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロライド (0.012 ml, 0.138 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物56.6 mgを無色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

20 m/z 479.3 (M+H)

保持時間：2.88 分

実施例 130

N- {[c i s - 4 - [(ビフェニル-4-イルメチル) アミノ] - 1 - (3-メト

25 キシフェニル) シクロヘキシル]メチル} - 4 - メチルベンゼンスルホンアミドの合成

c i s - 4 - (アミノメチル) - N - (ビフェニル-4-イルメチル) - 4 - (3-メトキシフェニル) シクロヘキサンアミン (50 mg, 0.125 mmol) およびトリエチルアミン (0.088 ml, 0.625 mmol) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下p-トルエンスルホニルクロライド (26.3 mg, 0.138 mmol) を加えた後室温まで昇温

し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物69.9 mgを無色個体として得た。

5 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 555.2 (M+H)

保持時間：3.19 分

実施例 131

10 N—{[c i s—4—[(ビフェニル—4—イルメチル)アミノ]—1—(3—メトキシフェニル)シクロヘキシル]メチル}アセトアミドの合成

c i s—4—(アミノメチル)—N—(ビフェニル—4—イルメチル)—4—(3—メトキシフェニル)シクロヘキサンアミン (50 mg, 0.125 mmol) およびトリエチルアミン (0.088 ml, 0.625 mmol) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下ア

15 セチルクロライド (0.010 ml, 0.138 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物50.5 mgを無色個体として得た。

20 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 443.4 (M+H)

保持時間：2.86 分

実施例 132

25 N—{[c i s—4—[(ビフェニル—4—イルメチル)アミノ]—1—(3—メトキシフェニル)シクロヘキシル]メチル}ベンズアミド

c i s—4—(アミノメチル)—N—(ビフェニル—4—イルメチル)—4—(3—メトキシフェニル)シクロヘキサンアミン (50 mg, 0.125 mmol) およびトリエチルアミン (0.088 ml, 0.625 mmol) のジクロロメタン (1.0 ml) 溶液に氷冷下ベ

30 ンジイルクロライド (0.016 ml, 0.138 mmol) を加えた後室温まで昇温し一晩攪拌

した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物15.3 mgを無色アモルファスとして得た。

5 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 505.3 (M+H)

保持時間：3.11 分

実施例 133

10 cis-N-ベンジル-4-[(ビフェニル-4-イルメチル) アミノ] -1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボキシアミドの合成
メチル cis-4-[(ジフェニルメチル) アミノ] -1-(3-メトキシフェニル)
) シクロヘキサンカルボキシレート
メチル 1-(3-メトキシフェニル) -4-オキソシクロヘキサンカルボキシ
15 レート(100 mg, 0.381 mmol)のメタノール(2.0ml)溶液に、0°Cにおいてベンゾヒド
リルアミン(72.0 μl, 0.419 mmol)、酢酸(44.0 μl, 0.762 mmol)、シアノ水素化
ホウ素ナトリウム(29.0 mg, 0.457 mmol)を加え、室温下3日間攪拌した。飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を終了させ、酢酸エチルにより抽出した。無
20 水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲル
カラムクロマトグラフィーにより精製することにより表題化合物 74.0 mg を白
色固体として得た。

¹H-NMR δ (CDCl₃) 1.28 (2H, m), 1.52 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.44 (1H, dddd, J = 11.0, 11.0, 4.0, 4.0 Hz), 2.57 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.74 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 6.87 (1H, m), 6.91 (1H, m), 7.16-7.39 (11H, m).
25).

メチル cis-4-[(tert-ブロトキシカルボニル) アミノ] -1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボキシレート

メチル cis-4-[(ジフェニルメチル) アミノ] -1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボキシレート(1.20 g, 2.79 mmol)のメタノール(24 ml)、テトラヒドロフラン(12 ml)溶液に、室温において10%—パラジウム炭素(240

mg)、ジ-tert-ブチルカルボネート(963 μ l, 4.19 mmol)を加え、水素雰囲気下(0.3 MPa)3時間攪拌した。セライトろ過し、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 0.987 g を白色固体として得た。

5 cis-4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボン酸

メチル cis-4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボキシレート(800 mg, 2.20 mmol)のジメチルスルホキシド(8.0 ml)溶液に、室温において6N-水酸化カリウム水溶液(550 μ l, 3.30 mmol)を滴下し、50度下1.5時間攪拌した。反応溶液を室温に降温し、水で希釈後、塩酸水でpH=4とした。これを減圧濾取し、水で洗浄することにより粗精製物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 439 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 1.31 (2H, m), 1.3 (9H, s), 1.53 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.39 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.76 (1H, s), 6.79 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 6.8 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 12.44 (1H, brs.).

tert-ブチル [cis-4-[(ベンジルアミノ) カルボニル] -4-(3-メトキシフェニル) シクロヘキシル] カーバメート

20 cis-4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -1-(3-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボン酸(80 mg, 0.228 mmol)のトルエン溶液に、オキサリルクロライド(0.049 ml, 0.457mmol)、ジメチルホルムアミド(0.001 ml)を加え室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンで共沸した。得られた残渣にジクロロメタン(2 ml)、トリエチルアミン(0.095 ml, 0.684 mmol)、ベンジルアミン(0.025 ml, 0.228 mmol)を加え室温で19時間半攪拌した。反応液を飽和アンモニア水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 75 mg を白色固体として得た。

30 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 439 (M+H)

保持時間 : 3.72分

c i s - 4 - アミノ - N - ベンジル - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボキシアミド)

5 t e r t - プチル [c i s - 4 - [(ベンジルアミノ) カルボニル] - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] カーバメート (72 mg, 0.164 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (1 ml) 溶液に、4N 塩酸 - ジオキサン溶液を加え室温で 3 時間半攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、表題化合物 5.9 m

10 g を無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 339 (M+H)

保持時間 : 2.46分

c i s - N - ベンジル - 4 - [(ビフェニル - 4 - イルメチル) アミノ] - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボキシアミド

c i s - 4 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル(実施例 105)と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 505 (M+H)

20 保持時間 : 3.11分

実施例 134

c i s - 4 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボキシアミド

25 c i s - 4 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボニトリル (50 mg, 0.156 mmol) のジメチルスルホキサイド (DMSO, 1.0 ml) 溶液に室温 6 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加えた後 100°C で 20 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルに 2 回抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィ

30

一により精製して表題化合物36.9 mgを白色個体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 339.2 (M+H)

保持時間：2.34 分

5

実施例135

trans-1-(3-メトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボキシアミド

trans-1-(3-メトキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イルシクロヘキサンカルボニトリル(70 mg, 0.188 mmol)のジメチルスルホキサイド(DMSO, 1.4 ml)溶液に室温6N水酸化ナトリウム水溶液(0.7 ml)を加えた後100°Cで9時間攪拌した。次に*tert*-ブチルジカルボキシレート(98.3 mg, 0.564 mmol)を室温下加えた後一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥、ろ過したのち、減圧下溶媒を留去した。得られた混合物を4N塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(10 ml)に溶解させた後室温下一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、酢酸エチルを用いて晶析し、表題化合物15.9 mgを無色アモルファスとして得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 318.5 (M+H)

保持時間：0.29 分

実施例136

cis-4-[*(ビフェニル-4-イルメチル)アミノ*]-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボキシアミドの合成

cis-4-[*(ビフェニル-4-イルメチル)アミノ*]-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル(100 mg, 0.252)のジメチルスルホキシド(1.3 ml)溶液に6N-水酸化カリウム水溶液(0.6 ml)を加え、100度で20時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカ

30

ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 8.8 mg を白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 415 (M+H)

5 保持時間：2.78分

実施例 137

フィルター付き反応用チューブ (Libra Tube: ハイペップ研究所製) にテトラヒドロフラン(2ml)を加え、次いで cis-4-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル(55.3 mg, 0.24mmol)、各種アルデヒド(各0.2mmol)を加え、溶解させた。次にマクロポーラス (MP) -トリアセトキシボロハイドライド樹脂(各2.02mmol/gr: 0.5mmol、250mg)を加え、室温で86時間オービタル攪拌した。

次に、各反応用チューブに、ポリスチレンーアルデヒド (PS-CHO) 樹脂(各0.2mmol)と、テトラヒドロフラン(1.5ml)を追加して室温でオービタル攪拌した。6時間後、反応液をろ過、樹脂をテトラヒドロフランで数回洗浄し、ろ液と洗液をあわせてスピードバック (speed vac) で濃縮、乾固して、目的物 (酢酸塩) の粗生成物を得た。

精製法A

20 上記の酢酸塩をメタノールに溶かし、分取用HPLCで精製した。分取フラクションをスピードバック (speed vac) で濃縮、乾固し、精製品 (トリフルオロ酢酸塩) を得た。このトリフルオロ酢酸塩をメタノールに溶かし、トリフルオロ酢酸塩の4倍重量のマクロポーラスーカーボネート (MP-carbonate) 樹脂を加えて振とうした。2時間後にフィルターでろ過し、HPLCで純度分析後スピードバック (speed vac) で濃縮、乾固して表1から9の化合物を得た。

精製法B

上記の酢酸塩を、メタノール、またはエタノールで再結晶し、酢酸塩の結晶を得た。この結晶をジクロロメタンに溶かし、4倍重量のマクロポーラスーカーボネート (MP-carbonate) 樹脂を加えて振とうした。2時間後にフィルターでろ過し、HPLCで純度分析後スピードバック (speed vac) で濃縮、乾固して表1から9の化合物を得た。

1 7 4

得た。

分析方法

分析条件:

MS detector Perkin-Elmer Sciex API 150EX Mass spectrometer(40eV),

5 HPLC Shimadzu LC 8A,

Column Shiseido CAPCELL PAK C18 (4.6mm X 50mm),

Gradient condition ; A : 0.35%TFA/CH₃CN, B : 0.05%TFA/H₂O,

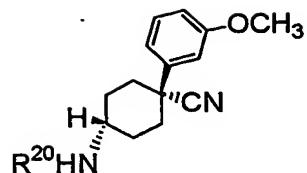
0.0-0.5min A 10% B 90%

0.5-4.2min Linear gradient from A 10% B90% to A 99% B 1%

10 4.2-6.3min A 99% B 1%.

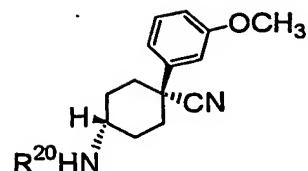
UV 220nmおよび254nm。

表 1



No.	R²⁰	m/z (M+1)	保持時間 (min)	精製法
137-1		409.5	3.92	B
137-2		346.5	3.34	A
137-3		339.2	3.44	A
137-4		355.2	3.57	A
137-5		378.5	3.20	A
137-6		364.1	3.09	A
137-7		413.5	3.88	A
137-8		371.5	3.63	A
137-9		371.5	3.69	A
137-10		365.3	3.42	A

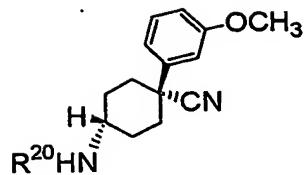
表2



No.	R^{20}	$m/z (M+1)$	保持時間 (min)	精製法
137-11		397.5	3.90	B
137-12		367.3	3.59	A
137-13		389.4	3.69	A
137-14		363.3	3.82	A
137-15		391.6	3.34	A
137-16		414.6	3.34	A
137-17		377.3	3.67	A
137-18		388.5	3.74	A
137-19		365.3	3.44	A
137-20		405.4	3.76	A

1 7 7

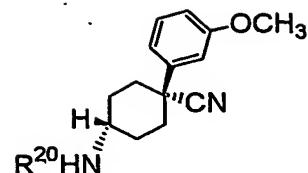
表3



No.	R ²⁰	m/z (M+1)	保持時間 (min)	精製法
137-21		363.6	3.47	B
137-22		492.2	3.61	B
137-23		399.5	3.24	A
137-24		411.8	3.74	B
137-25		364.5	3.76	B
137-26		401.4	3.61	A
137-27		392.5	3.01	A
137-28		427.2	3.95	B
137-29		365.3	3.59	A

178

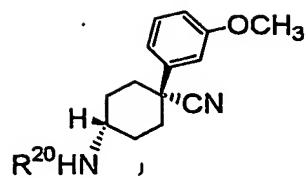
表4



No.	R^{20}	m/z (M+1)	保持時間 (min)	精製法
137-30		393.6	3.92	A
137-31		349.3	3.69	A
137-32		422.4	3.01	A
137-33		379.6	3.76	A
137-34		407.6	4.07	A
137-35		391.6	3.92	B
137-36		377.3	3.88	A

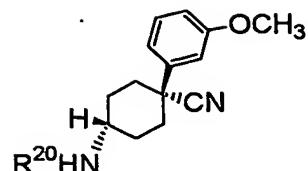
179

表5



No.	R ²⁰	m/z (M+1)	保持時間 (min)	精製法
137-37		409.6	3.92	A
137-38		377.6	3.99	A
137-39		379.3	3.72	A
137-40		448.5	3.72	A
137-41		377.6	3.95	A
137-42		488.3	4.28	A
137-43		325.5	2.76	A

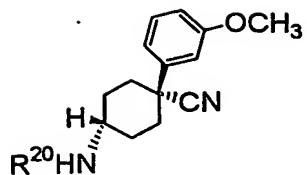
表6



No.	R ²⁰	m/z (M+1)	保持時間 (min)	精製法
137-44		387.4	3.07	A
137-45		325.5	2.76	A
137-46		436.4	3.86	A
137-47		450.2	3.74	A
137-48		420.5	3.86	A
137-49		373.4	3.59	A
137-50		311.2	2.73	A
137-51		311.2	3.03	A
137-52		360.3	3.55	A

1 8 1

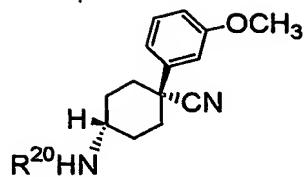
表 7



No.	R^{20}	m/z (M+1)	保持時間 (min)	精製法
137-53		489.7	3.82	A
137-54		391.3	3.78	A
137-55		409.5	3.78	B
137-56		415.4	3.57	A
137-57		361.7	3.59	A
137-58		374.5	3.67	A
137-59		311.2	3.26	A
137-60		372.6	3.05	A
137-61		322.4	2.84	A
137-62		322.4	3.13	A

182

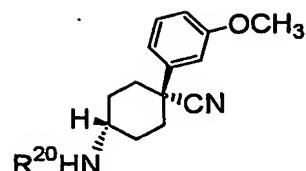
表8



No.	R²⁰	m/z (M+1)	保持時間 (min)	精製法
137-63		327.5	3.36	B
137-64		311.2	3.26	A
137-65		431.4	3.26	A
137-66		423.3	4.09	B
137-67		381.5	3.24	A
137-68		401.1	3.34	A
137-69		449.6	4.24	A
137-70		372.3	4.24	A
137-71		372.9	3.28	A

183

表9



No.	R²⁰	m/z (M+1)	保持時間 (min)	精製法
137-72		393.6	3.86	A
137-73		460.5	4.26	A
137-74		387.7	3.07	A
137-75		401.7	4.24	A
137-76		418.59	3.01	A
137-77		407.6	3.49	A
137-78		394.4	3.17	A
137-79		363.3	3.44	A
137-80		388.5	3.34	A

試験例

本発明化合物のLDL受容体発現増強作用の評価は以下の方法で実施される。

1 LDL受容体発現量測定

ヒト肝臓由来培養細胞株HepG2を用い、被検化合物のLDL受容体発現増強活性を測定した。6穴プレートに細胞を 7.5×10^5 cells / wellの濃度で植え込んだ（第1日）。3日目に、培地をリポ蛋白質除去血清、および被検化合物を含む培地に交換した。4日目に細胞を剥離し、遠心分離操作にて細胞を回収した。回収した細胞を0.1% TritonX-100を含む細胞溶解バッファーで細胞を溶解し、遠心分離操作後上清を細胞タンパク質溶液とした。調製した細胞タンパク質溶液を用いて、イムノプロッティング（Immunoblotting）法にてLDL-Rタンパク質量を評価した。得られた結果を図1に示す。

実施例1～4の化合物をHepG2細胞に処置した後、イムノプロッティング法にてLDL受容体タンパク質量を検出した。実施例1～4の化合物は1および10 μMにおいてコントロール群と比べて優れたLDL受容体の蛋白質量の増加作用を示した。

2 培養ヒト肝細胞株における化合物のLDL受容体活性に対する作用

1,1'-dioctadecyl-3,3',3'-tetramethylindocarbocyanine perchlorate (DiI)標識LDL (DiI-LDL) は、次のように実施した。即ち、DiI（インビトロジェン社、米国）をヒトLDL（ケミコン社、米国）と混合して、37°Cで8時間保温した。比重液 (d=1.182) を添加し混和した後、超遠心分離操作 (32 k rpm, 14 時間；ベックマンTi55.2ローター使用)に供した。遠心操作後、DiI標識LDL画分を分取し、生理食塩水に対して透析して調製した。

LDL受容体に対する作用は、DiI-LDLのHepG2細胞への取り込み量を指標に実施した。即ち、培養ヒト肝細胞株HepG2細胞は大日本製薬（大阪、日本）から購入して使用した。HepG2細胞を96穴プレートにまき、10%ウシ胎児血清および抗生物質を含むダルベッコ改変イーグル/F-12培地(DMEM/F-12)培地中で2～3日間37°CのCO₂インキュベーターで培養した。細胞を洗浄後、被験物質を含む10%リポタンパク質除去血清・抗生物質含有DMEM/F-12培地を添加し、37°Cで19時間培養した。DiI-LDLを添加して、さらに5時間37°CのCO₂インキュベーターで培養した。非特異的なDiI-LDL

の取り込み量の測定は、培養後、この時30—50倍量の非標識LDLをさらに添加して実施した。ダルベッコリン酸バッファー（シグマ社、米国）で細胞を洗浄した後、ダルベッコリン酸バッファーを各ウェルに添加し、蛍光プレートリーダーにて、細胞内の取り込まれたDiI-LDL量を蛍光値として測定した。稽古測定後、ダルベッコ
5 リン酸バッファーを除去し、1N 水酸化ナトリウム溶液を添加して細胞を溶解させ、その一部を用いてタンパク量を測定した。各化合物のLDL受容体に対する作用は、蛍光量／タンパク量を算出した後、非特異的取り込み量を引いた値を用いて、コントロール群を100%として算出した。

表10に示すように、実施例化合物は、HepG2細胞におけるDiI-LDL取込み量を増
10 加させ、LDL受容体機能を亢進させることが示された。

表10

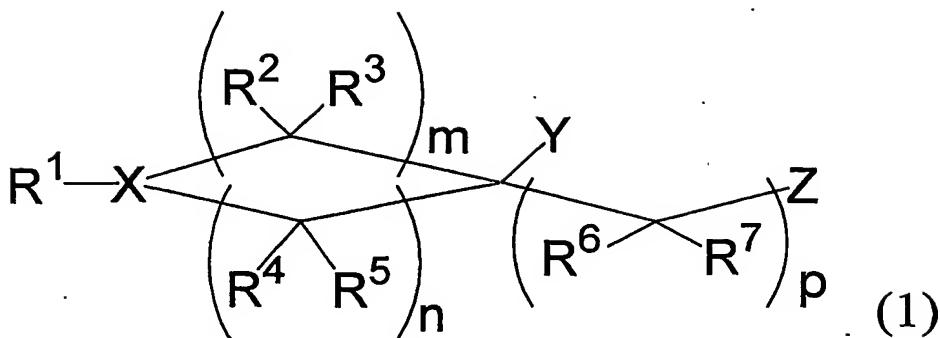
実施例化合物 (濃度)	LDL受容体活性 (%)
1-4 (10 μM)	134
6-3 (10 μM)	127
7-3 (3 μM)	125
12 (10 μM)	134
20 (10 μM)	123
43-2 (10 μM)	116
44 (3 μM)	135
49-f (10 μM)	135
55-1 (1 μM)	141
58-1 (10 μM)	152
82 (10 μM)	125
85 (10 μM)	149
89 (10 μM)	195
94 (10 μM)	136
105 (10 μM)	139

産業上の利用可能性

本発明の式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの酸付加塩は、ヒト肝臓由来培養細胞株HepG2において高いLDL受容体発現増強作用を示すことにより、直接的にまたは間接的にLDL受容体タンパク質発現を促進する。従って、高脂血症の予防、治療および動脈硬化それ自体、あるいは動脈硬化に関連する諸疾患、例えば、脳梗塞、脳血栓、一過性脳溢血、狭心症、心筋梗塞、末梢性血栓及び閉塞等の予防および／または治療に有用である。

請求の範囲

1. 式(1) :



5 [式中、m、n、及びpは独立して0～4の整数を表す。ただし、 $3 \leq m+n \leq 8$ である。

Xは窒素原子または式： $C - R^{1\sim 5}$ で表される基を表す。

10 $R^{1\sim 5}$ は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-NR^{1\sim 9}R^{2\sim 0}$ ($R^{1\sim 9}$ および $R^{2\sim 0}$ は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、 $-NR^{2\sim 1}-$ ($R^{2\sim 1}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含む、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和ヘテロ環基（当該飽和ヘテロ環基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい）、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基）を表すか、または $R^{1\sim 9}$ および $R^{2\sim 0}$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^{2\sim 2}-$ ($R^{2\sim 2}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基の炭素原子上に置換基が

存在していてもよい) を表す。) で表される基を表す。

Yは置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式：—C(=O)R⁸ (R⁸は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。) で表される基を表す。

R¹は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、—NR²³— (R²³は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含む、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和ヘテロ環基（当該飽和ヘテロ環基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい）、置換もしくは無置換の芳香族基、または式：—C(=O)R¹⁴ (R¹⁴は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。) で表される基を表す。

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷は、

同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキルオキシ基を表すが；

R²とR³、R⁴とR⁵、およびR⁶とR⁷の組み合わせから選ばれる1つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキソ基を表すこともでき；

R²とR⁴が一緒になってアルキレンを表すこともでき；

R²、R³、R⁴およびR⁵のうちのいずれか2つが隣接する炭素原子上にある場

合、それらは2重結合を形成することができる。

Zは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、フタルイミド基、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換

もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のベンジルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルコキシ基、

置換もしくは無置換の低級アルカノイルオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルキルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、または置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニルアミノ基を表すか、

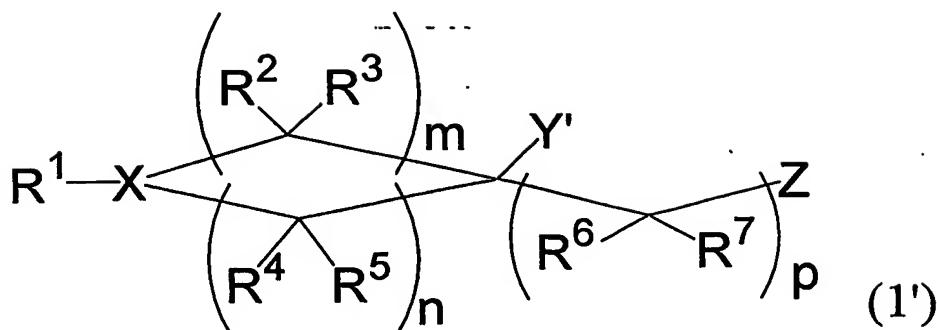
または式： $-NR^9R^{10}$ (R^9 および R^{10} は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、または R^9 および R^{10} が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^{11}-$

(R^{11} は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基(当該飽和環状アミノ基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい)を表す。)で表される基を表す。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

2. 高脂血症または動脈硬化治療剤である、請求項1記載の低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

30 3. 式(1')：



[式中、m、n、及びpは独立して0～4の整数を表す。ただし、 $3 \leq m+n \leq 8$ である。]

Xは窒素原子または式： $C - R^{1\sim 5}$ で表される基を表す。

5 R^{1~5}は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-NR^{1\sim 9}R^{2\sim 0}$ （R^{1~9}およびR^{2~0}は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、 $-NR^{2\sim 1}-$ （R^{2~1}は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。）を1個、または酸素原子1個を含む、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和ヘテロ環基（当該飽和ヘテロ環基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい）、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基）を表すか、またはR^{1~9}およびR^{2~0}が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^{2\sim 2}-$ （R^{2~2}は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。）を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい）を表す。）で表される基を表す。

Y'は置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-C(=O)R^{8\sim 0}$ （R^{8~0}は、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。）で表される基を表す。

R¹ は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、-NR²³- (R²³ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含む、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和ヘテロ環基（当該飽和ヘテロ環基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい）、置換もしくは無置換の芳香族基、または式：-C(=O)R¹⁴ (R¹⁴ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。) で表される基を表す。

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷ は、

同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキルオキシ基を表すが；

R² とR³、R⁴ とR⁵、およびR⁶ とR⁷ の組み合わせから選ばれる1つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキソ基を表すこともでき；

R² とR⁴ が一緒になってアルキレンを表すこともでき；

R²、R³、R⁴ およびR⁵ のうちのいずれか2つが隣接する炭素原子上にある場合、それらは2重結合を形成することができる。

Z は、水素原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、フタルイミド基、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のベンジルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のヘテ

ロアリールアルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルコキシ基、置換もしくは無置換の低級アルカノイルオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルキルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、または置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニルアミノ基を表すか、または式： $-NR^9R^{10}$ (R^9 および R^{10} は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシリル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、または R^9 および R^{10} が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^{11}-$ (R^{11} は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい）を表す。) で表される基を表す。

但し、 Y' および R^1 が共に無置換フェニル基である場合、 Z はシアノ基ではない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

4. X が窒素原子であり、かつ R^2 と R^4 が一緒にになってアルキレンを表すか、または X が式： $C-R^{15}$ で表される基である、請求項3記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

5. Y' が置換もしくは無置換の芳香族基である、請求項3から4のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

6. R^1 が置換もしくは無置換の芳香族基である、請求項5記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

7. Y' が置換もしくは無置換のフェニル基、または置換もしくは無置換のピリジル基である、請求項 6 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

8. R^1 がフェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ベンズオキサゾリル基、またはベンズチアゾリル基であり、これらの基は置換されていてもよい、請求項 7 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

9. R^1 が置換されたフェニル基または置換されたピリジル基であって、該フェニル基またはピリジル基の置換基が、水酸基および低級アルコキシ基から選ばれ、該置換基は 1 または複数、同一または異なって存在する、請求項 8 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

10. X が式 : $C - R^{1 \sim 5}$ で表される基であり、 $R^{1 \sim 5}$ が式 : $-NR^{1 \sim 9}R^{2 \sim 0}$ で表される基である、請求項 3 から 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

11. 式 : $-NR^{1 \sim 9}R^{2 \sim 0}$ で表される基において、 $R^{1 \sim 9}$ が水素原子であり、 $R^{2 \sim 0}$ が置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、または式 : $-NR^{1 \sim 9}R^{2 \sim 0}$ で表される基が、 $R^{1 \sim 9}$ および $R^{2 \sim 0}$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^{2 \sim 2} -$ ($R^{2 \sim 2}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を 1 個含んでもよい、環を構成する炭素原子数が 3 から 8 個の飽和環状アミノ基 (当該炭素原子上に置換基が存在していてもよい) を表す、請求項 10 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

12. $R^{1 \sim 5}$ が式 : $-NR^{1 \sim 9}R^{2 \sim 0}$ で表される基であり、 $R^{1 \sim 9}$ が水素原子を表し、 $R^{2 \sim 0}$ が置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表し、かつ $R^{1 \sim 5}$ と Y' がトランスの幾何異性体で表される基である、請求項 10 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

13. $R^{2 \sim 0}$ が置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置

換のヘテロアリールアルキル基である、請求項1～2記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

14. $R^{2\circ}$ が置換ベンジル基であり、該置換基がスルファモイル基である、請求項1～2記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

15. $R^{1\circ 5}$ が式： $-NR^{1\circ 9}R^{2\circ}$ で表される基であり、 $R^{1\circ 9}$ が水素原子を表し、 $R^{2\circ}$ が、 $-NR^{2\circ 1}-$ ($R^{2\circ 1}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含む、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和ヘテロ環基(当該飽和ヘテロ環基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい)を表し、かつ $R^{1\circ 5}$ と Y' がトランスの幾何異性体で表される基である、請求項1～0記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

16. $R^{1\circ 5}$ が式： $-NR^{1\circ 9}R^{2\circ}$ で表される基であり、式： $-NR^{1\circ 9}R^2$
 \circ で表される基が、 $R^{1\circ 9}$ および $R^{2\circ}$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^{2\circ 2}-$ ($R^{2\circ 2}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロアリールアルキル基を表す。) を1個含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基(当該飽和環状アミノ基の炭素原子上に置換基が存在していてもよい)を表し、かつ $R^{1\circ 5}$ と Y' がシスの幾何異性体で表される基である、請求項1～0記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

17. R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 のすべてが水素原子であるか、または R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 、および R^6 と R^7 の組み合わせから選ばれる1つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキソ基を表し他は全て水素原子を表す、請求項9から16のいずれか一項に載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

18. R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素原子を表し、 R^6 と R^7 が

一緒になってオキソ基を表すかまたは両方が水素原子を表す、請求項 17 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

19. Z が水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基または式： $-NR^9R^{10}$ で表される基である、請求項 18 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれ

5 らの薬学的に許容される塩。

20. Y' が置換されたフェニル基であって、該フェニル基の置換基が水酸基および低級アルコキシ基から選ばれ、1 または複数、同一または異なって存在する、請求項 19 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

10 21. Z がシアノ基である、請求項 3 から 20 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

22. m が 2 または 3 であり、 n が 2 であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 のすべてが水素原子である、請求項 3 から 21 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

15 23. p が 0 である、請求項 3 から 22 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

24. 請求項 3 から 23 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

20 25. 請求項 3 から 23 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

26. 請求項 3 から 23 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、高脂血症または動脈硬化治療剤。

25 27. 治療を必要とする患者に、請求項 3 から 23 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、高脂血症または動脈硬化の治疗方法。

28. 高脂血症または動脈硬化治療剤の製造のための、請求項 3 から 23 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容さ

30 れる塩の使用。

1 / 1

図 1

化合物A— 0.1 1 10 μM  ← LDL受容体

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K31/275, 31/165, 31/216, 31/137, 31/18, 31/505, 31/166, 31/4545, 31/506, 31/454, 31/4535, 31/423, 31/496, 31/439, 31/381, 31/4406, 31/4402, 31/429, 31/4453, 31/495, 31/5375, 31/47, 31/4196, 31/343,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/275, 31/165, 31/216, 31/137, 31/18, 31/505, 31/166, 31/4545, 31/506, 31/454, 31/4535, 31/423, 31/496, 31/439, 31/381, 31/4406, 31/4402, 31/429, 31/4453, 31/495, 31/5375, 31/47, 31/4196, 31/343,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2003/091216 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 06 November, 2003 (06.11.03), Page 33, line 26 to page 38, line 2 (Family: none)	3, 5-8, 21-23
E, X	WO 2004/096801 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.), 11 November, 2004 (11.11.04), Full text (Family: none)	3-7, 21-24
P, X	WO 2004/056771 A1 (ASTRAZENECA AB), 08 July, 2004 (08.07.04), Full text (Family: none)	3, 5, 7, 21-24

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 January, 2005 (18.01.05)

Date of mailing of the international search report
08 February, 2005 (08.02.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015773

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/020411 A1 (ASTRAZENECA AB), 11 March, 2004 (11.03.04), Full text (Family: none)	3, 5, 22, 24
X	WO 2002/014280 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 February, 2002 (21.02.02), Full text & JP 3433752 B2 & EP 1308440 A1 & US 2004/44036 A1	3, 5, 21-24
X	JP 2003-505420 A (SCHERING CORP.), 12 February, 2003 (12.02.03), Full text & WO 2001/007050 A1 & EP 1200087 A1	3-5, 21-24
X	JP 2002-521472 A (SCHERING CORP.), 16 July, 2002 (16.07.02), Full text & WO 2000/006545 A1 & EP 1258244 A1	3-5, 21-24
X	US 4795757 A (Rorer Pharmaceutical Corp.), 03 January, 1989 (03.01.89), Full text & US 4843081 A	3-5, 10-13, 17-24
X	US 3759974 A (Knoll A.G. Chemische Fabriken), 18 September, 1973 (18.09.73), Full text & FR 2017741 A & GB 1229400 A & CH 516529 A	3-5, 10-13, 17-24
X	TAKEDA, Mikio et al., Azabicycloalkanes as Analgetics. V. 4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanes, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1977, Vol.25, No.4, p.775-83	3-5, 10-13, 17-20, 22, 23
X	DEI, Silvia et al., Verapamil Analogues with Restricted Molecular Flexibility, Journal of Medicinal Chemistry, 1991, Vol.34, No.7, p.2219-25	3-5, 10-13, 17-23
X	PEREIRA, Elene et al., Reversal of multidrug resistance by verapamil analogues, Biochemical Pharmacology, 1995, Vol.50, No.4, p.451-7	3-5, 10-13, 17-23
X	JP 7-508263 A (SmithKline Beecham Corp.), 14 September, 1995 (14.09.95), Full text & WO 1993/019751 A1 & EP 636026 A1 & US 5605923 A	3-5, 10, 17-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015773

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 6-25213 A (Recordati S.A. Chemical and Pharmaceutical Co.), 01 February, 1994 (01.02.94), Full text & EP 566288 A1 & US 5453518 A	3-5,10,17-23
X	US 3979444 A (The Upjohn Co.), 07 September, 1976 (07.09.76), Full text (Family: none)	3-5,10, 16-20,22-24
X	DE 2109155 A1 (C.H.Boehringer Sohn), 14 September, 1972 (14.09.72), Full text (Family: none)	3,5,22-24
X	DE 752755 C2 (I.G.Farbenindustrie A.G.), 10 November, 1952 (10.11.52), Full text (Family: none)	3,5,22-24
X	US 3970656 A (Government of the United States), 20 July, 1976 (20.07.76), Full text (Family: none)	3,5,22-24
X	GB 948874 A (Dr. KARL THOMAE G.M.B.H), 05 February, 1964 (05.02.64), Full text & DE 1445476 A & CH 407120 A	3,5,22-24
X	US 3627772 A (Boehringer Ingelheim GmbH), 14 December, 1971 (14.12.71), Full text (Family: none)	3,5,21-24
X	FR 1316888 A (C.H.Borhringer Sohn.), 26 April, 1963 (26.04.63), Full text & US 3708597 A & US 3763164 A	3,5,21-24
X	JP 50-5197 B1 (John Wyeth & Brother Ltd.), 28 February, 1975 (28.02.75), Full text & GB 1285025 A & FR 2015812 A	3,5,21-24
X	CH 277304 B (Rathgeb Fritz), 16 November, 1951 (16.11.51), Full text (Family: none)	3,5,21-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015773

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 591992 A (SOCIETY OF CHEMICAL INDUSTRY IN BASLE), 04 September, 1947 (04.09.47), Full text (Family: none)	3,5,21-23
X	US 2486792 A (Ciba Pharmaceutical Products, Inc.), 01 November, 1949 (01.11.49), Full text (Family: none)	3,5,21-23
X	US 2551152 A (Ciba Pharmaceutical Products, Inc.), 01 May, 1951 (01.05.51), Full text (Family: none)	3,5,21-23
X	WO 2003/053361 A2 (OSI PHARMACEUTICALS, INC.), 03 July, 2003 (03.07.03), Page 76 & US 2003/229067 A1	3,5,21-23
X	BURKHOLDER, Timothy P. et al., Synthesis and structure-activity relationships for a series of substituted pyrrolidine NK ₁ /NK ₂ receptor antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, Vol.7, No.19, p.2531-6	3,5,21-23
X	JP 9-500361 A (Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.), 14 January, 1997 (14.01.97), Full text & WO 1994/026735 A1 & EP 696280 A1	3,5,21-23
X	JP 2002-524445 A (PFIZER PRODUCTS INC.), 06 August, 2002 (06.08.02), Full text & WO 2000/014066 A1 & EP 1112255 A1 & US 2002/13321 A1	3,5-8,22-24
X	THOMPSON Doug et al., Facile synthesis of N-substituted-4-cyano-4-phenylpiperidines via phase-transfer catalysis, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1983, Vol.20, p.771-2	3,5,21-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2004/015773**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 27 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/015773

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1 of the Regulations under the PCT, to search.

(Scope of international search)

Claims 1-26 and 28 pertain to a compound represented by the formula (1) or the formula (1') or a medicine containing the compound as an active ingredient. However, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed.

Consequently, it is considered that claims 1-26 and 28 lack sufficient support by the description in the meaning of Article 6 of the PCT.

Therefore, an international search was made for the compounds specified as examples in the description.

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/341, 31/55, 31/36, 31/417, 31/4164, 31/4196, C07C311/20,
311/07, 255/46, 311/39, 311/21, 229/48, 217/52, 311/05,
311/18, 233/05, 233/78, 237/24, C07C323/36, 317/32, 309/46,
C07D207/38, 209/04, 211/14, 239/42, 401/04, 401/14, 403/06,
413/04, 417/04, 409/04, 263/58, 277/82, 451/02, 333/20,
231/38, 233/88, 213/36, 513/04, 295/22, 295/14, 215/38,
249/08, 307/79, 307/82, 223/06, 223/04, 317/58, A61P3/06,
9/00, 9/10, 7/02, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/341, 31/55, 31/36, 31/417, 31/4164, 31/4196, C07C311/20,
311/07, 255/46, 311/39, 311/21, 229/48, 217/52, 311/05,
311/18, 233/05, 233/78, 237/24, C07C323/36, 317/32, 309/46,
C07D207/38, 209/04, 211/14, 239/42, 401/04, 401/14, 403/06,
413/04, 417/04, 409/04, 263/58, 277/82, 451/02, 333/20,
231/38, 233/88, 213/36, 513/04, 295/22, 295/14, 215/38,
249/08, 307/79, 307/82, 223/06, 223/04, 317/58

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(I.P.C.))

Int. Cl' A61K31/275, 31/165, 31/216, 31/137, 31/18, 31/505, 31/166, 31/4545, 31/506, 31/454, 31/4535, 31/423, 31/496, 31/439, 31/381, 31/4406, 31/4402, 31/429, 31/4453, 31/495, 31/5375, 31/47, 31/4196, 31/343, 31/341, 31/55, 31/36, 31/417, 31/4164, 31/4196, C07C311/20, 311/07, 255/46, 311/39, 311/21, 229/48, 217/52, 311/05, 311/18, 233/05, 233/78, 237/24,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(I.P.C.))

Int. Cl' A61K31/275, 31/165, 31/216, 31/137, 31/18, 31/505, 31/166, 31/4545, 31/506, 31/454, 31/4535, 31/423, 31/496, 31/439, 31/381, 31/4406, 31/4402, 31/429, 31/4453, 31/495, 31/5375, 31/47, 31/4196, 31/343, 31/341, 31/55, 31/36, 31/417, 31/4164, 31/4196, C07C311/20, 311/07, 255/46, 311/39, 311/21, 229/48, 217/52, 311/05, 311/18, 233/05, 233/78, 237/24,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN)、MEDLINE(STN)、BIOSIS(STN)、EMBASE(STN)、
REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 2003/091216 A1 (住友製薬株式会社) 2003.11.06, 第33頁第26行-第38頁第2行 (ファミリーなし)	3, 5-8, 21-23
EX	WO 2004/096801 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2004.11.11, 全文 (ファミリーなし)	3-7, 21-24
PX	WO 2004/056771 A1 (ASTRAZENECA AB) 2004.07.08, 全文 (ファミリーなし)	3, 5, 7, 21-24
PX	WO 2004/020411 A1 (ASTRAZENECA AB) 2004.03.11, 全文 (ファミリーなし)	3, 5, 22, 24
X	WO 2002/014280 A1 (小野薬品工業株式会社) 2002.02.21, 全文 & JP 3433752 B 2 & EP 1308440 A1 & US 2004/44036 A1	3, 5, 21-24
X	JP 2003-505420 A (シェーリング コーポレイション) 2003.02.12, 全文 & WO 2001/007050 A1 & EP 1200087 A1	3-5, 21-24

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に旨及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 01. 2005

国際調査報告の発送日

08. 2. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

關 政立

4 C 3544

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C(続き)		関連すると認められる文献
引用文献の カテゴリー*		関連する請求の範囲の番号
X	JP 2002-521472 A (シェーリング ヨーポレイション) 2002.07.16, 全文 & WO 2000/006545 A1 & EP 1258244 A1	3-5, 21-24
X	US 4795757 A (Rorer Pharmaceutical Corporation) 1989.01.03, 全文 & US 4843081 A	3-5, 10-13, 17-24
X	US 3759974 A (Knoll A.G. Chemische Fabriken) 1973.09.18, 全文 & FR 2017741 A & GB 1229400 A & CH 516529 A	3-5, 10-13, 17-24
X	TAKEDA, Mikio et al., Azabicycloalkanes as Analgetics. V. 4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanes, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1977, Vol. 25, No. 4, p. 775-83	3-5, 10-13, 17-20, 22, 23
X	DEI, Silvia et al., Verapamil Analogues with Restricted Molecular Flexibility, Journal of Medicinal Chemistry, 1991, Vol. 34, No. 7, p. 2219-25	3-5, 10-13, 17-23
X	PEREIRA, Elene et al., Reversal of multidrug resistance by verapamil analogues, Biochemical Pharmacology, 1995, Vol. 50, No. 4, p. 451-7	3-5, 10-13, 17-23
X	JP 7-508263 A (スマスクライン・ビーチャム・ヨーポレイション) 1995.09.14, 全文 & WO 1993/019751 A1 & EP 636026 A1 & US 5605923 A	3-5, 10, 17-24
X	JP 6-25213 A (レコルダチ エス エー ケミカル アンド ファーマシュー提イカル カンパニー) 1994.02.01, 全文 & EP 566288 A1 & US 5453518 A	3-5, 10, 17-23
X	US 3979444 A (The Upjohn Company) 1976.09.07, 全文 (ファミリーなし)	3-5, 10, 16-20, 22-24
X	DE 2109155 A1 (C.H. Boehringer Sohn) 1972.09.14, 全文 (ファミリーなし)	3, 5, 22-24
X	DE 752755 C2 (I.G. Farbenindustrie A.G.) 1952.11.10, 全文 (ファミリーなし)	3, 5, 22-24
X	US 3970656 A (Government of the United States) 1976.07.20, 全文 (ファミリーなし)	3, 5, 22-24
X	GB 948874 A (Dr. KARL THOMAE G.M.B.H.) 1964.02.05, 全文 & DE 1445476 A & CH 407120 A	3, 5, 22-24
X	US 3627772 A (Boehringer Ingelheim GmbH) 1971.12.14, 全文 (ファミリーなし)	3, 5, 21-24
X	FR 1316888 A (C.H. Boehringer Sohn.) 1963.04.26, 全文 & US 3708597 A & US 3763164 A	3, 5, 21-24
X	JP 50-5197 B1 (ジョン・ワイズ・アンド・ブラー・リミテッド) 1975.02.28, 全文 & GB 1285025 A & FR 2015812 A	3, 5, 21-24
X	CH 277304 B (Rathgeb Fritz) 1951.11.16, 全文 (ファミリーなし)	3, 5, 21-23
X	GB 591992 A (SOCIETY OF CHEMICAL INDUSTRY IN BASLE) 1947.09.04, 全文 (ファミリーなし)	3, 5, 21-23
X	US 2486792 A (Ciba Pharmaceutical Products, Incorporated) 1949.11.01, 全文 (ファミリーなし)	3, 5, 21-23
X	US 2551152 A (Ciba Pharmaceutical Products, Inc.) 1951.05.01, 全文 (ファミリーなし)	3, 5, 21-23
X	WO 2003/053361 A2 (OSI PHARMACEUTICALS, INC.) 2003.07.03, 第76頁, & US 2003/229067 A1	3, 5, 21-23

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	BURKHOLDER, Timothy P. et al., Synthesis and structure-activity relationships for a series of substituted pyrrolidine NK ₁ /NK ₂ receptor antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, Vol. 7, No. 19, p. 2531-6	3, 5, 21-23
X	JP 9-500361 A (メレルダウファーマスティカルズ インコーポレイテッド) 1997. 01. 14, 全文 & WO 1994/026735 A1 & EP 696280 A1	3, 5, 21-23
X	JP 2002-524445 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2002. 08. 06, 全文 & WO 2000/014066 A1 & EP 1112255 A1 & US 2002/13321 A1	3, 5-8, 22-24
X	THOMPSON Doug et al., Facile synthesis of <i>N</i> -substituted-4-cyano-4-phenylpiperidines via phase-transfer catalysis, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1983, Vol. 20, p. 771-2	3, 5, 21-23

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 27 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
 請求の範囲27は、人の身体の治療による処置方法に係る発明であるから、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(国際調査の範囲)

請求の範囲1-26及び28は、式(1)又は式(1')で表される化合物又はその化合物を有効成分として含有する医薬に関するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされたごく一部の化合物に係るもののみである。

したがって、請求の範囲1-26及び28は、PCT第6条の意味における明細書による十分な裏付けを欠くものと認められる。

よって、国際調査は、明細書に実施例として具体的に記載されている化合物に基いて行った。

(発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))の続き)

Int. Cl' C07C323/36, 317/32, 309/46, C07D207/38, 209/04, 211/14, 239/42, 401/04, 401/14, 403/06, 413/04, 417/04, 409/04, 263/58, 277/82, 451/02, 333/20, 231/38, 233/88, 213/36, 513/04, 29/22, 295/14, 215/38, 249/08, 307/79, 307/82, 223/06, 223/04, 317/58, A61P3/06, 9/00, 9/10, 7/02, 43/00

(調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))の続き)

Int. Cl' C07C323/36, 317/32, 309/46, C07D207/38, 209/04, 211/14, 239/42, 401/04, 401/14, 403/06, 413/04, 417/04, 409/04, 263/58, 277/82, 451/02, 333/20, 231/38, 233/88, 213/36, 513/04, 29/22, 295/14, 215/38, 249/08, 307/79, 307/82, 223/06, 223/04, 317/58